Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enfortumab vedotin (Padcev™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 4 A

Perioperative Therapie bei erwachsenen Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht infrage kommen; Kombination mit Pembrolizumab

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 17.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **9**
Abkürzungsverzeichnis **11**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **16**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 17
4.2 Methodik 25
4.2.1 Fragestellung 25
4.2.1.1 Patientenpopulation (P) 26
4.2.1.2 Intervention (I) 26
4.2.1.3 Komparator (C) 27
4.2.1.4 Endpunkte (O, Outcomes) 27
4.2.1.5 Studientypen (S) und Studiendauer 28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 28
4.2.3 Informationsbeschaffung 29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 30
4.2.3.2 Bibliografische Recherche 30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss 32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 37
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika 38
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte 40
4.2.5.2.2.1 Mortalität 41
4.2.5.2.2.2 Morbidität 41
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität 45
4.2.5.2.2.4 Unerwünschte Ereignisse 46
4.2.5.2.3 Statistische Methodik 47
4.2.5.2.3.1 Analysesets 47
4.2.5.2.3.2 Datenschnitte 48
4.2.5.2.3.3 Studienphasen 49
4.2.5.2.3.4 Analysemethodik 50
4.2.5.3 Metaanalysen 54
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 55
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 58
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 64
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche ... 67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 69
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ... 70
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 71
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 72
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 89
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 90
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 91
4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie Mortalität ... 96
4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie Morbidität ... 101
4.3.1.3.1.3 Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 126
4.3.1.3.1.4 Endpunktkategorie Sicherheit ... 142
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 167
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 173
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 173
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 173
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 173
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 174
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 174
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 177
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 177
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 177
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 178
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 179
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 180
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 181
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 182
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 182
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 183
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 183
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 183
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 184
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 186
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 186
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 187

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 194
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 194
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 194
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 195
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 195
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 195
4.6 Referenzliste ... 196
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche ... 205
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 208
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche) ... 210
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) ... 211
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 222
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 236

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Studie EV-303; Übersicht der Ergebnisse und Zusatznutzen 19
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 29
Tabelle 4-3: In der Studie EV-303 erhobene Patientencharakteristika 38
Tabelle 4-4: Patientenrelevante Endpunkte in der Studie EV-303 40
Tabelle 4-5: Analysesets 48
Tabelle 4-6: Auswertungen der Sicherheitsendpunkte in Abhängigkeit von der Studienphase 53
Tabelle 4-7: Regeln zur Darstellung einzelner unerwünschter Ereignisse (nach SOC und PT) 53
Tabelle 4-8: Übersicht über die durchgeführten Auswertungen, je Endpunkt 53
Tabelle 4-9: EFS – Sensitivitätsanalysen mit abweichenden Zensierungsregeln 57
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-17: Anzahl der Patienten pro Analysepopulation in der Studie EV-303 76
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen, demographische Aspekte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; EV-303, ITT2-Population 77
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen, Aspekte mit Bezug zum Gesundheitszustand/zur Erkrankung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; EV-303, ITT2-Population 79
Tabelle 4-20: Endpunktbezogene Angabe der Beobachtungsdauer (Monate) 82
Tabelle 4-21: Zusammenfassung der eingesetzten onkologischen Folgetherapien in EV-303, ITT2-Population 85
Tabelle 4-22: Dokumentation der ersten onkologischen Folgetherapie, Studie EV-303, ITT2-Population 86

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mortalität und Morbidität 91
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit/Sicherheit 91
Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ 96
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“, Kaplan-Meier-Schätzer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
Tabelle 4-30: Operationalisierung von EFS 101
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Ereignisfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-32: Ergebnisse für EFS, primäre Analyse (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-33: Ergebnisse für EFS, Kaplan-Meier-Schätzer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-34: EFS: Detailangaben zu den beobachteten Ereignissen[a] 105
Tabelle 4-35: Ergebnisse für EFS (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CMH-Test 107
Tabelle 4-36: Ergebnisse für EFS, Sensitivitätsanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-37: Operationalisierung von DFS 109
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111
Tabelle 4-39: Ergebnisse für DFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-40: Ergebnisse für DFS, Kaplan-Meier-Schätzer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
Tabelle 4-41: Ergebnisse für DFS, Übersicht über die aufgetretenen Ereignisse 114
Tabelle 4-42: Ergebnisse für DFS (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CMH-Test 115
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Krankheitsfreies Überleben“, Sensitivitätsanalyse basierend auf der ITT2-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Pathologische Komplettremission“ 117
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Pathologische Komplettremission“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Pathologische Komplettremission“ (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CMH-Test 118
Tabelle 4-47: Operationalisierung von „EQ-5D VAS“ 120
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121
Tabelle 4-49: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Rücklaufquoten 122
Tabelle 4-50: EQ-5D VAS, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Lineares gemischtes Modell 123
Tabelle 4-51: Operationalisierung von „FACT-Bl-Cys“ 126
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „FACT-Bl-Cys“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4-53: Ergebnisse für FACT-Bl-Cys aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Rücklaufquoten 128
Tabelle 4-54: FACT-Bl-Cys, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Lineares gemischtes Modell 129
Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Bladder Cancer Index (BCI)“ 135
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Bladder Cancer Index“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136
Tabelle 4-57: Ergebnisse für BCI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Rücklaufquoten 137
Tabelle 4-58: BCI, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Lineares gemischtes Modell 138
Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ 142
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; gesamte Studiendauer, Ereigniszeitanalyse 146
Tabelle 4-62: Unerwünschte Ereignisse in der Studie EV-303 (Gesamtraten) 150
Tabelle 4-63: Unerwünschte Ereignisse nach Studienphase (nur EV + P); mindestens 10 % oder mindestens 10 Patienten[a] 151
Tabelle 4-64: Schwere unerwünschte Ereignisse nach Studienphase (nur EV + P); mind. 5 % oder mind. 10 Patienten[a] 153
Tabelle 4-65: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Studienphase (nur EV + P); mind. 5 % oder mind. 10 Patienten[a] 154
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben, nach Studienphase (nur EV + P, ausschließlich auf SOC-Ebene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-67: Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Verschiebung oder Nichtdurchführung der RC geführt haben 158

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)“ in der operativen Phase, binäre Analyse 159
Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (SOC/PT)“ in der operativen Phase, binäre Analysen 160
Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)“ in der operativen Phase, binäre Analyse 161
Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC/PT)“ in der operativen Phase, binäre Analysen 161
Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)“ in der operativen Phase, binäre Analyse 163
Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC/PT)“ in der operativen Phase, binäre Analysen 163
Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben“ in der operativen Phase, binäre Analyse 164
Tabelle 4-75: Listung der unerwünschten Ereignisse, die in der operativen Phase zum Therapieabbruch geführt haben 165
Tabelle 4-76: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 168
Tabelle 4-77: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt 168
Tabelle 4-78: Subgruppenanalyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe nach Geschlecht 171
Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 174
Tabelle 4-80: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 175
Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 175
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 176
Tabelle 4-83: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 176
Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 179
Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 180
Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 180
Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 180
Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 183
Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 184
Tabelle 4-90: Studie EV-303; Übersicht der Ergebnisse und des Zusatznutzens 188
Tabelle 4-91: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 194

Tabelle 4-92: Liste der über die Suche erhaltenen Studienregistereinträge; clinicaltrials.gov 211
Tabelle 4-93: Liste der über die Suche erhaltenen Studienregistereinträge; EU-CTR 216
Tabelle 4-94: Liste der über die Suche erhaltenen Studienregistereinträge; CTIS 218
Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EV-303 222
Tabelle 4-96 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EV-303 237

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Grafische Darstellung der Studienphasen 50
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Abbildung 4-3: Design der Studie EV-303 75
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben 99
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für EFS 107
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve, Krankheitsfreies Überleben (BICR), primäre Zensierungsregel 114
Abbildung 4-7: EQ-5D VAS; Verlauf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert im Verlauf der Studie 124
Abbildung 4-8: FACT-Bl-Cys, gesamt; Verlauf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert im Verlauf der Studie 131
Abbildung 4-9: FACT-G; Verlauf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert im Verlauf der Studie 131
Abbildung 4-10: FACT-Bl-Cys, Bl-Cys-Subskala; Verlauf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert im Verlauf der Studie 132
Abbildung 4-11: Körperliches Wohlbefinden (PWB); Verlauf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert im Verlauf der Studie 132
Abbildung 4-12: Soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB); Verlauf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert im Verlauf der Studie 133
Abbildung 4-13: Emotionales Wohlbefinden (EWB); Verlauf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert im Verlauf der Studie 133
Abbildung 4-14: Funktionales Wohlbefinden (FWB); Verlauf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert im Verlauf der Studie 134
Abbildung 4-15: BCI, Domäne „Darmfunktion“; Verlauf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert im Verlauf der Studie 139
Abbildung 4-16: BCI, Domäne „Sexuelle Funktion“; Verlauf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert im Verlauf der Studie 140
Abbildung 4-17: BCI, Domäne „Harnwegsfunktion“; Verlauf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert im Verlauf der Studie 140
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve, Unerwünschte Ereignisse (gesamte Beobachtungsdauer, SAF2) 147
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve, Schwere unerwünschte Ereignisse (gesamte Beobachtungsdauer, SAF2) 148
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamte Beobachtungsdauer, SAF2) 148

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve, Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (gesamte Beobachtungsdauer, SAF2) 149
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse nach Geschlecht, männliche Patienten 172
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse nach Geschlecht, weibliche Patienten 172
Abbildung 4-24: Patientenfluss in der Studie EV-303 235

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	*Antibody drug conjugate*, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCO	*American Society of Clinical Oncology*
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASTRO	*American Society for Radiation Oncology*
AUA	*American Urological Association*
AOU	Arbeitsgemeinschaften Urologische Onkologie
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BCI	*Bladder-Cancer-Index*
Bewertungs-umfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BICR	*Blinded Independent Central Review*
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	*Body Mass Index*
BSC	*Best Supportive Care*
C	*Comparator,* Komparator
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use*, Ausschuss für Humanarzneimittel
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CPS	*Combined Positive Score*, kombinierter positiver Score
CSP	*Clinical Study Protocol;* Studienprotokoll
CSR	*Clinical Study Report;* Studienbericht
CT	Computertomographie
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
CTIS	*Clinical Trials Information System*
DFS	*Disease-free Survival*, Krankheitsfreies Überleben
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EAU	*European Association of Urology*
EbM	Evidenzbasierte Medizin
ECOG PS	*Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*

Abkürzung	Bedeutung
eDMC	externes Datenmonitoring-Komitee
EFS	*Event-free Survival,* Ereignisfreies Überleben
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	*European Medicines Agency*, Europäische Arzneimittelagentur
EMBASE	*Excerpta Medica dataBASE*
EPAR	*European Public Assessment Report*
EQ-5D-5L	EuroQoL 5-dimension 5-level Questionnaire
ESMO	*European Society of Medical Oncology,* Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
EU	Europäische Union
EU-CTR	*EU Clinical Trials Register*
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EV	Enfortumab vedotin
EWB	*Emotional Well-Being*
FA	Finale Analyse
FACT-Bl-Cys	*Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder-Cystectomy*
FI	Fachinformation
FNA	Feinnadelaspiration
FWB	*Functional Well-Being*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Hämoglobin A1c
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
I	Intervention
IA	Interimsanalyse
ICH	*International Council for Harmonisation*

Abkürzung	Bedeutung
ILD	*Interstitial Lung Disease,* interstitielle Lungenerkrankung
INV	*Investigator*, Prüfarzt
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	*Intention to treat*
IVRS	*Interactive Voice Response System*
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
KrCL	Kreatininclearance
LS	*Least Squares*, kleinste Quadrate
M	*Metastasis,* Fernmetastasen
MDRD	*Modification of Diet of Renal Disease*
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassungen
MID	*Minimal (clinically) Important Difference*
MIBC	*Muscle-invasive bladder cancer*, muskelinvasives Blasenkarzinom
ml	Milliliter
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
MMRM	*Mixed effect Model for Repeated Measures*
MOW	*Most of the World*, Großteil der Welt
MRT	Magnetresonanztomographie
MSD	Merck Sharp & Dohme
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
N	*Node*, Lymphknotenstatus
NC	*Not Calculated*, nicht berechnet
NCCN	*National Comprehensive Cancer Network*
NCT-Nummer	*National Clinical Trial*-Nummer
NMIBC	*Non-muscle-invasive bladder cancer,* nicht muskelinvasives Blasenkarzinom
NSCLC	*Non-small cell lung cancer*
NYHA	*New York Heart Association*
O	*Outcomes*, Endpunkte
OP	Operation
OR	Odds Ratio
OS	*Overall Survival*, Gesamtüberleben
P	Patientenpopulation
pCR	Pathologische Komplettremission (*Pathologic Complete Response*)
PD-1	*Programmed cell death protein 1*
PD-L1	*Programmed cell death ligand-1*

Abkürzung	Bedeutung
PLND	*Pelvic Lymph Node Dissection,* pelvine Lymphknotenadenektomie
PRO	*Patient-reported Outcome;* patientenberichteter Endpunkt
PS	*Performance Status*
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PWB	*Physical Well-Being*
RC	*Radical Cystectomy,* radikale Zystektomie
RCT	*Randomized controlled trial*, randomisierte kontrollierte Studie
RD	Risikodifferenz
RFS	*Recurrence-free Survival,* rezidivfreies Überleben
RNA	*Ribonucleic acid,* Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
S	Studientyp
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	*Standard Deviation*, Standardabweichung
SE	*Standard Error*, Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SUO	Society of Urologic Oncology
SWB	*Social/Family Well-Being*
SWOG	*Southwest Oncology Group*
T	Primärtumor
TEAE	*Treatment Emergent Adverse Event*, behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis
TNM	*Tumor/Node/Metastasis*, Primärtumor/Lymphknotenstatus/Fernmetastasen
TOI	*Treatment Outcomes Index*
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	*Time to event*
TUR(B)	Transurethrale Resektion (der Blase)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	*Union internationale contre le cancer (Union for International Cancer Control)*
US	*United States,* Vereinigte Staaten
USA	*United States of America,* Vereinigte Staaten von Amerika
VAS	*Visual analogue scale,* Visuelle Analogskala
VCI	*Vanderbilt Cystectomy Index*
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Abkürzung	Bedeutung
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Die medizinische Fragestellung, die in der vorliegenden Nutzenbewertung beantwortet werden soll, ist das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Behandlung mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab in der perioperativen Behandlung von Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC, *muscle-invasive bladder cancer*), die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht infrage kommen. Der Zusatznutzen wird im Verhältnis zur bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) anhand patientenrelevanter Endpunkte bewertet.

Die zVT für die Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab vedotin ist ein Therapieschema bestehend aus:

- radikaler Zystektomie mit sich anschließendem beobachtendem Abwarten oder Nivolumab

Die zVT entspricht der im Beratungsgespräch 2024-B-215 vom G-BA festgelegten zVT mit zusätzlicher Ergänzung von Nivolumab. Die Ergänzung von Nivolumab als adjuvante Therapieoption ergibt sich aus einer zwischenzeitlich erfolgten Aktualisierung von evidenzbasierten Leitlinien und wurde analog zum Vorgehen des G-BA bei der Bewertung von Durvalumab (D-1227) in der perioperativen Behandlung von MIBC-Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, vollzogen.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab wurde eine umfassende systematische Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken und bibliographischen Datenbanken durchgeführt. Über die systematischen Recherchen wurde die Studie EV-303 als relevante Evidenzgrundlage für die Bewertung identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein-/Ausschlusskriterien zur Auswahl relevanter Studien für den direkten Vergleich sind in Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgte gemäß den Vorgaben der Modulvorlage sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte. Dabei befinden sich Details zum Studiendesign als Bewertungsgrundlage in Anhang 4-E und Bewertungsbögen zum Verzerrungspotenzial pro Studie und Endpunkt in Anhang 4-F.

Für die Nutzenbewertung werden ausschließlich patientenrelevante Endpunkte herangezogen, deren Operationalisierung und Validität in Abschnitt 4.2.5.2.2 diskutiert sind. Die statistischen Methoden umfassen deskriptive Auswertungen, binäre Auswertungen und Ereigniszeitanalysen (Time-to-Event-Analysen, TTE-Analysen). Je nach Auswertung sind bei der Ergebnisdarstellung Hazard Ratio (HR), 95%-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert sowie Kaplan-Meier-Kurven oder – im Fall von binären Analysen – Relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR), Risikodifferenz (RD), zugehöriges 95%-KI und p-Wert berücksichtigt.

Die Ergebnisse wurden anhand a priori und post-hoc definierter Subgruppenanalysen auf das Vorliegen potenzieller Effektmodifikationen untersucht.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte basierend auf den Festlegungen in der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Zulassung und die Bewertung von Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung von Patienten mit MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen, beruhen auf den Daten der randomisierten, kontrollierten Studie EV-303. In der Studie EV-303 wird eine perioperative Behandlung von Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab (EV + P) mit einer alleinigen radikalen Zystektomie (RC) verglichen. Die RC inklusive Entfernung der pelvinen Lymphknoten (PLND, *Pelvic Lymph Node Dissection*) erfolgte gemäß dem aktuellen medizinischen Standard. Patienten im Kontrollarm wurden nach der Operation weiter beobachtet und konnten nach Ermessen des Prüfarztes zusätzlich adjuvant mit Nivolumab gemäß Zulassung behandelt werden. Der Kontrollarm in der Studie EV-303 bildet damit sowohl die aktuelle Versorgungsrealität im Anwendungsgebiet als auch die zVT ab. Die Studienergebnisse sind in der folgenden Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Studie EV-303; Übersicht der Ergebnisse und Zusatznutzen

	EV + P[a]		RC + PLND[b]		EV + P vs. RC + PLND	Zusatznutzen
	n/N (%)	**Median in Monaten [95%-KI][d]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95%-KI][d]**	**Hazard Ratio[c] [95%-KI] p-Wert[e]** **Relatives Risiko[f] [95%-KI] p-Wert**	
Mortalität						
Gesamtüberleben (OS)						
	38/170 (22,4 %)	Nicht erreicht [NC; NC]	68/174 (39,1 %)	41,72 [31,84; NC]	**HR = 0,498 [0,334; 0,741] p = 0,0004**	**Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**
Morbidität						
Ereignisfreies Überleben (EFS)[g]						
	48/170 (28,2 %)	Nicht erreicht [37,29; NC]	95/174 (54,6 %)	15,74 [10,35; 20,50]	**HR = 0,400 [0,282; 0,567] p < 0,0001** **RR = 0,524 [0,400; 0,688] p < 0,0001**	**Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**
Krankheitsfreies Überleben (DFS)[h]						
	26/135 (19,3 %)	Nicht erreicht [NC; NC]	57/129 (44,2 %)	23,56 [13,67; NC]	**HR = 0,367 [0,231; 0,585] p < 0,0001** **RR = 0,436 [0,293; 0,648] p < 0,0001**	
Pathologische Komplettremission (pCR)						
	97/170 (57,1 %)	–	15/174 (8,6 %)	–	RR = 5,765 [3,534; 9,403] **p < 0,0001**	
	N	**adj. Veränderung gegenüber Baseline (SE)**	**N**	**adj. Veränderung gegenüber Baseline (SE)**	**LS-Mean-Differenz[i] [95%-KI] p-Wert**	
EQ-5D VAS						
	156	-2,42 (0,95)	105	-2,65 (1,26)	0,23 [-2,89; 3,36] p = 0,8828	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
FACT-Bl-Cys						**Ein Zusatznutzen ist nicht belegt**
Gesamt-score[j]	157	-3,16 (1,29)	104	-1,80 (1,68)	-1,36 [-5,54; 2,81] p = 0,5207	
BCI						
Darm-funktion	154	-4,40 (0,84)	100	-5,68 (1,14)	1,28 [-1,50; 4,07] p = 0,3654	
Sexuelle Funktion	149	-10,42 (1,23)	94	-14,59 (1,67)	**4,18 [0,09; 8,26] p = 0,0451 Hedges' g: 0,27 [0,01; 0,53]**	

	EV + P[a]		RC + PLND[b]		EV + P vs. RC + PLND	Zusatznutzen
Harn-wegs-funktion	154	0,02 (0,98)	100	-1,91 (1,34)	1,93 [-1,36; 5,23] p = 0,2493	
Unerwünschte Ereignisse						
	n/N (%)	**Median in Monaten [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95%-KI]**	**Hazard Ratio[c] [95%-KI][d] p-Wert[e]** **Relatives Risiko[f] [95%-KI] p-Wert**	
Nicht-Durchführung der RC+PLND aufgrund von UE						
	7 (4,1 %)	–	3 (1,4 %)	–	–	
Gesamtrate schwerer UE (CTCAE ≥ 3)						**Ein Zusatznutzen ist nicht belegt**
Gesamter Studien-verlauf	120/167 (71,9 %)	2,96 [2,66; 3,61]	73/159 (45,9 %)	1,38 [1,15; 1,41]	**HR = 0,530 [0,370; 0,761]** **p = 0,0005**	
Präop-erative Phase	70/167 (41,9 %)	–	–	–	–	
Operative Phase	53/167 (31,7 %)	–	73/159 (45,9 %)	–	**RR = 0,691 [0,523; 0,914]** **p = 0,0086**	
Post-operative Phase	56/167 (33,5 %)	–	–	–	–	
Gesamtrate SUE						
Gesamter Studien-verlauf	98/167 (58,7 %)	5,88 [4,11; 8,05]	65/159 (40,9 %)	Nicht erreicht [NC; NC]	**HR = 0,694 [0,484; 0,995]** **p = 0,0470**	
Präop-erative Phase	45/167 (26,9 %)	–	–	–	–	
Operative Phase	43/167 (25,7 %)	–	65/159 (40,9 %)	–	**RR = 0,630 [0,458; 0,866]** **p = 0,0037**	
Postop-erative Phase	43/167 (25,7 %)	–	–	–	–	
UE, die zum Therapieabbruch führten[k]						
Gesamter Studien-verlauf	81/167 (48,5 %)	8,34 [6,77; 14,06]	0	Nicht erreicht [NC; NC]	NC [NC; NC] **p < 0,0001**	
Präop-erative Phase	38/167 (22,8 %)	–	–	–	–	
Operative Phase	5/167 (3,0 %)	–	0	–	**RR = 10,5 [0,584; 187,9]** **p = 0,0291**	

	EV + P[a]		RC + PLND[b]		EV + P vs. RC + PLND	Zusatznutzen
Postop-erative Phase	37/167 (22,2 %)	–	–	–	–	
Schwere UE und SUE (SOC/PT) mit signifikantem Unterschied in der operativen Phase						
Schwere UE	SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
	25/167 (15,0 %)	–	43/159 (27,0 %)	–	**RR = 0,554 [0,356; 0,862] p = 0,0073**	
	PT Harnwegsinfektionen					
	8/167 (4,8 %)	–	17/159 (10,7 %)	–	**RR = 0,448 [0,199; 1,009] p = 0,0453**	
	SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	1/167 (0,6 %)	–	10/159 (6,3 %)	–	**RR = 0,095 [0,012; 0,735] p = 0,0048**	
SUE	SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
	21/167 (12,6 %)	–	37/159 (23,3 %)	–	**RR = 0,540 [0,331; 0,882] p = 0,0116**	
	SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	1/167 (0,6 %)	–	8/159 (5,0 %)	–	**RR = 0,119 [0,015; 0,941] p = 0,0149**	

a: Perioperative Behandlung mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab im Rahmen einer Radikalen Zystektomie inklusive pelviner Lymphknotenadenektomie
b: Radikale Zystektomie inklusive pelviner Lymphknotenadenektomie gefolgt von beobachtendem Abwarten oder Nivolumab
c: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell (Wirksamkeitsendpunkte außer DFS), unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell (Sicherheitsendpunkte und DFS)
d: KI berechnet über die Brookmeyer-Crowley Methode
e: p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test (Wirksamkeitsendpunkte außer DFS), p-Wert aus einem unstratifizierten Log-Rank-Test (Sicherheitsendpunkte und DFS)
f: RR und 95%-KI basierend auf stratifizierter CMH-Methode, p-Wert basierend auf stratifiziertem CMH-Test (Wirksamkeitsendpunkte außer DFS); RR und 95%-KI basierend auf unstratifizierter CMH-Methode, p-Wert basierend auf Chi^2-Test (unbedingter exakter Test nach Barnard bei < 5 Ereignissen) (Sicherheitsendpunkte und DFS)
g: Zusammengesetzter Endpunkt aus den Einzelkomponenten „Radiographische Krankheitsprogression, die eine kurative OP ausschloss“, „Nichtdurchführung der OP bei Patienten mit residualer muskelinvasiver Erkrankung“, „Makroskopisch sichtbare Resterkrankung, die zum Zeitpunkt der OP zurückgeblieben ist“, „Lokales oder Fernrezidiv nach RC + PLND“ und „Tod“
h: Zusammengesetzter Endpunkt aus den Einzelkomponenten „Rezidiv“ und „Tod“, nur Patienten, die nach der Operation krankheitsfrei waren
i: Lineares gemischtes Modell
j: Ergebnisse zu allen FACT-Bl-Cys Subscores sind in der Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1berücksichtigt. Für keine der Auswertungen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.
k: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten beinhalten den Abbruch der Behandlung mit Enfortumab vedotin oder Pembrolizumab oder beider Wirkstoffe („any drug“)

adj.: adjuvant; BCI: *Bladder Cancer Index*; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; DFS: Krankheitsfreies Überleben (*Disease-free Survival*); EFS: Ereignisfreies Überleben (*Event-free Survival*); EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen; EV: Enfortumab vedotin; FACT-Bl-Cys: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder-Cystectomy*; HR: Hazard Ratio; LS: Kleinste Quadrate (*Least Squares*); OR: Odds Ratio; OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); NC: nicht berechnet (*Not*

	EV + P[a]	RC + PLND[b]	EV + P vs. RC + PLND	Zusatznutzen
Calculated); pCR: Pathologische Komplettremission (*Pathologic Complete Response*); P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; PT: *Preferred Term*; RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*);RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler (*Standard Error*); SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse VAS: Visuelle Analogskala				

Die Ergebnisse der Studie EV-303 lassen sich auf Ebene der einzelnen Endpunktkategorien wie folgt beschreiben:

Mortalität

Das Sterberisiko wird durch die Behandlung mit Enfortumab vedotin + Pembrolizumab um 50 % reduziert (HR [95% KI]: 0,498 [0,334; 0,741], p = 0,0004). Beim Anteil an überlebenden Patienten zeigte sich zu allen betrachteten Zeitpunkten ein deutlicher Unterschied zwischen den Armen, welcher nach 3 Jahren etwa 20 % betrug (74,7 % vs. 56,2 %). Diese klinisch hochrelevante und bislang nicht erreichte Reduktion des Sterberisikos in einem kurativen Stadium entspricht einem ***erheblichen Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität***.

Morbidität

Der primäre Endpunkt der Studie EV-303 ist das ereignisfreie Überleben (EFS), über welches der Therapieerfolg bzw. das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abgebildet wird. Unter Enfortumab vedotin + Pembrolizumab wird das Risiko für ein EFS-Ereignis um 60 % reduziert (EFS, HR [95% KI]: 0,400 [0,282; 0,567]; p < 0,0001). Der Behandlungsvorteil unter Enfortumab vedotin + Pembrolizumab zeigte sich bereits in den ersten Monaten deutlich und wurde über den Verlauf der Studie aufrechterhalten.

Im krankheitsfreien Überleben (DFS) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile ähnlichen Ausmaßes zum EFS (DFS, HR [95% KI]: 0,367 [0,231; 0,585]; p < 0,0001). Im Zeitraum bis zu 2 Jahre nach Operation, in dem im klinischen Behandlungsalltag der Großteil der Rezidive auftritt, zeigte sich ein deutlicher Unterschied in den Anteilen an Patienten ohne DFS-Ereignis (83,2 % vs. 49,5 %), der in diesem Ausmaß bis zum Datenschnitt erhalten blieb. Der erhebliche Behandlungsvorteil im EFS und DFS steht im Einklang mit dem deutlich höheren Anteil an Patienten, die unter Enfortumab vedotin + Pembrolizumab eine pathologische Komplett-remission (pCR) erreichten (57,1 % vs. 8,6 %; RR = 5,765 [3,534; 9,403], p < 0,0001).

Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes bedeutet den Übergang in eine palliative Behandlungssituation. Die Vermeidung von Rezidiven ist folglich ein Hauptziel der Therapie des MIBC. Vor dem Hintergrund der deutlichen und konsistenten Reduktion des Risikos für ein EFS- bzw. DFS-Ereignis sowie der Verbesserung im Endpunkt pCR liegt in der ***Kategorie Morbidität ein erheblicher Zusatznutzen*** vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie EV-303 mit dem FACT-Bl-Cys und dem BCI und somit mit zwei separaten krankheitsspezifischen Fragebögen erhoben. Es wurden keine signifikanten und relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen

beobachtet. ***In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Zusatznutzen nicht belegt.***

Sicherheit/Verträglichkeit

Aus den unterschiedlichen Behandlungskonzepten in den Studienarmen und den daraus resultierenden systematisch verschiedenen Beobachtungsdauern zwischen Interventions- und Kontrollarm ergibt sich eine potenzielle Verzerrung der UE-Ergebnisse, die die Interpretation der Ergebnisse erschwert: UE wurden unter Enfortumab vedotin + Pembrolizumab deutlich länger systematisch erfasst. Zudem ist ein Therapieabbruch aufgrund von UE im Kontrollarm nicht möglich, da keine perioperative systemische Therapie erfolgte. Über den Studienverlauf wurden im EV+P-Arm schwere UE (71,9 % vs. 45,9 %), SUE (58,7 % vs. 40,9 %) und Therapieabbrüche aufgrund von UE (48,5 % vs. 0 %) häufiger beobachtet als im Kontrollarm. UE in der Neoadjuvanz führten in beiden Armen nur bei einzelnen Patienten (Intervention vs. Kontrolle, 7 vs. 3 Patienten) dazu, dass die Operation nicht durchgeführt wurde. Die beobachteten Ereignisse verhindern somit nicht die kurativ intendierte Behandlung der Patienten.

In durchgeführten Ereigniszeitanalysen über den gesamten Studienverlauf ergaben sich signifikante Unterschiede zuungunsten von Enfortumab vedotin + Pembrolizumab in Bezug auf die Gesamtrate an UE (HR = 1,714 [1,329; 2,210], p < 0,0001, ergänzend dargestellt) und UE, die zum Therapieabbruch führten (HR nicht berechenbar, p < 0,0001) sowie signifikante Unterschiede zugunsten von Enfortumab vedotin + Pembrolizumab in Bezug auf schwere und schwerwiegende UE (HR = 0,530 [0,370; 0,761], p = 0,0005 bzw. HR = 0,694 [0,484; 0,995], p = 0,0470).

In der operativen Phase, in der die Patienten in beiden Studienarmen vergleichbar behandelt (operativer Eingriff/keine systemische Therapie) und nachverfolgt wurden, traten im EV+P-Arm signifikant weniger schwere und schwerwiegende UEs auf als im Kontrollarm. Aus den beobachteten Ereignisraten ergeben sich Relative Risiken von RR = 0,691 [0,523; 0,914], p = 0,0086 und RR = 0,630 [0,458; 0,866], p = 0,0037 zugunsten des EV+P-Arms. Fünf Patienten im EV+P-Arm haben die Behandlung aufgrund von UEs in der operativen Phase adjuvant nicht weitergeführt.

In der Studie EV-303 sind keine neuen – für Enfortumab vedotin und/oder Pembrolizumab bisher unbekannten – Nebenwirkungen identifiziert worden. Das Sicherheitsprofil wird in dem vorliegenden therapeutischen Setting als bekannt und handhabbar eingestuft. ***In der Kategorie Sicherheit/Verträglichkeit ist ein Zusatznutzen insgesamt nicht belegt.***

Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation (Abschnitt 4.3.1.3.2). Dementsprechend wird der Zusatznutzen auf Basis der Gesamtpopulation abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das muskelinvasive Harnblasenkarzinom ist eine aggressive Erkrankung mit hohen Rezidiv-, Progressions- und Mortalitätsraten. Patienten mit resezierbarem MIBC, die im Rahmen einer radikalen Zystektomie nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen, sind ein vulnerables Kollektiv mit großem therapeutischem Bedarf. Unter der bisherigen Standardtherapie scheitert die kurativ intendierte Therapie bei bis zu 65 % der Patienten, mit einer medianen Zeit bis zum Rezidiv von etwa 15 Monaten.

Die Zulassung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab als perioperative Therapie stellt einen Paradigmenwechsel für die Behandlung der Patienten im Anwendungsgebiet dar. Erstmalig liegt ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für ein platinfreies, perioperatives Therapieregime vor. In der Gesamtschau der pivotalen Studie EV-303 zeigen sich folgende, bislang nicht beobachtete Effektstärken:

- eine erhebliche Reduktion des Sterberisikos um 50 %;
- eine erhebliche Reduktion des Risikos für ein EFS-Ereignis (60 %) bzw. DFS-Ereignis (63 %) und folglich eine verbesserte Chance auf eine erfolgreiche kurative Therapie;
- eine deutliche Steigerung des Anteils an Patienten mit einer pathologischen Komplettremission um 48 Prozentpunkte (pCR, 57,1 % vs. 8,6 %);
- keine Hinweise auf eine sich systematisch verschlechternde Lebensqualität bei einem gleichzeitig bekannten und handhabbaren Nebenwirkungsprofil.

Eine den EV-303-Studienergebnissen entsprechende Empfehlung wurde bereits im März 2026 in der Aktualisierung der EAU-Leitlinien berücksichtigt und unterstützt die Anwendung von Enfortumab vedotin + Pembrolizumab als neuen Therapiestandard: “The result of this trial supports a new standard of care with perioperative EV + P for patients with cisplatin-ineligible MIBC”.

Fazit: Die Therapie des MIBC ist kurativ intendiert mit den Zielen, die Chancen der Patienten auf Heilung zu verbessern und ihr Überleben zu verlängern. Die erheblichen Risikoreduktionen unter Enfortumab vedotin + Pembrolizumab in den Kategorien Mortalität und Morbidität einem etablierten und handhabbaren Sicherheitsprofil stellen eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. In der Gesamtschau liegt somit in Übereinstimmung mit der zitierten medizinischen Einschätzung der Relevanz der neuen Therapie ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Die medizinische Fragestellung, die in der vorliegenden Nutzenbewertung beantwortet werden soll, ist das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Behandlung mit Enfortumab vedotin (zu bewertendes Arzneimittel) in Kombination mit Pembrolizumab in der

perioperativen Behandlung von Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC, *muscle-invasive bladder cancer*), die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen. Der Zusatznutzen wird im Verhältnis zur bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte bewertet. Nachfolgend wird die Fragestellung anhand der PICO-Kriterien aufgeschlüsselt und definiert.

4.2.1.1 Patientenpopulation (P)

Die Patientenpopulation ergibt sich aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Enfortumab vedotin. Es handelt sich um die Bewertung einer Anwendungsgebietserweiterung, d. h. ausschließlich des folgenden neuen Anwendungsgebietes:

„Padcev in Kombination mit Pembrolizumab als neoadjuvante Behandlung und im Anschluss an eine radikale Zystektomie als adjuvante Behandlung ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC), die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht infrage kommen“ [1].

Patienten der Zielpopulation sollten dementsprechend folgende Charakteristika aufweisen:

- ≥ 18 Jahre
- Diagnose MIBC
- Operativer Eingriff: radikale Zystektomie (RC, *Radical Cystectomy*)
- Nichteignung für oder Ablehnung einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie

In die Nutzenbewertung werden ausschließlich Studien eingeschlossen, in denen eine entsprechende Patientenpopulation untersucht wird.

4.2.1.2 Intervention (I)

Für die Nutzenbewertung sind Studien relevant, in denen sowohl Enfortumab vedotin als auch Pembrolizumab in fachinformationskonformer Dosierung, d. h. gemäß Zulassung, eingesetzt werden.

Entsprechend Abschnitt 4.2 der jeweiligen Fachinformation [1, 2] werden die Arzneimittel wie folgt verabreicht:

<u>Enfortumab vedotin</u>

- 1,25 mg/kg an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus; 3 Zyklen neoadjuvant und 6 Zyklen adjuvant

  Die erlaubte Maximaldosis, die nicht überschritten werden soll, beträgt 125 mg (für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 100 kg). Enfortumab vedotin wird intravenös über einen Zeitraum von 30 min verabreicht.

Pembrolizumab

- 3 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen neoadjuvant, daran anschließend adjuvant 14 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 7 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen

  Pembrolizumab wird als intravenöse Infusion über ca. 30 Minuten verabreicht, die Gabe erfolgt 30 Minuten nach der Gabe von Enfortumab vedotin.

4.2.1.3 Komparator (C)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab vedotin ist ein Therapieschema bestehend aus:

- radikaler Zystektomie mit sich anschließendem beobachtendem Abwarten oder Nivolumab

4.2.1.4 Endpunkte (O, Outcomes)

Patientenrelevante Endpunkte werden im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V den Kategorien „Mortalität“, „Morbidität“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Unerwünschte Ereignisse“ zugeordnet. Für die Zusatznutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Studien herangezogen, in denen die folgenden Endpunkte erhoben werden:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (OS, *Overall Survival*)
- Morbidität
  - Ereignisfreies Überleben (EFS, *Event-free Survival*)
  - Krankheitsfreies Überleben (DFS, *Disease-free Survival*)
  - Pathologische Komplettremission (pCR, *Pathologic Complete Response*)
  - European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D), Visuelle Analogskala (VAS, *Visual analogue scale*)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, im vorliegenden Dossier erhoben mit
  - *Bladder Cancer Index* (BCI)
  - *Functional Assessment of Cancer Therapy- Bladder-Cystectomy* (FACT-Bl-Cys)
- Sicherheit
  - Unerwünschte Ereignisse (UE) einschließlich differenzierter Betrachtung nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)

- Schwere UE, einschließlich differenzierter Betrachtung nach SOC und PT
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), einschließlich differenzierter Betrachtung nach SOC und PT
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE, einschließlich differenzierter Betrachtung nach SOC und PT

Die Operationalisierung und Patientenrelevanz der eingeschlossenen Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert.

4.2.1.5 Studientypen (S) und Studiendauer

Für die vorliegende Bewertung werden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCT, *Randomised Controlled Trials*) herangezogen, d. h. Studien der Evidenzstufe Ib (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 Verfahrensordnung (VerfO) [3]).

Für die Nutzenbewertung werden RCT herangezogen, in denen die Intervention (4.2.1.2) direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (4.2.1.3) verglichen wird („Head-to-Head-Studien“).

Ein Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer wird nicht vorgenommen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion ergeben sich direkt aus der medizinischen Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) und sind in der folgenden Tabelle 4-2 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patienten-population	• Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) • Diagnose MIBC • Radikale Zystektomie • Nichteignung für oder Ablehnung einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie	Andere Patientenpopulation
2	Intervention	• Enfortumab vedotin + Pembrolizumab perioperativ im Rahmen einer radikalen Zystektomie • Dosierung gemäß Zulassung	Abweichende Intervention oder Dosierung
3	Vergleichstherapie	Radikale Zystektomie gefolgt von beobachtendem Abwarten oder Nivolumab	Abweichende Vergleichstherapie
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Sicherheit	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
5	Studientyp	RCT	Nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien, Tierexperimentelle Studien, in-vitro Studien, Fallserien, Dosisfindungsstudien
6	Studiendauer	Keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer	
7	Publikationstyp	Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister (z. B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Editorial, Brief)

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

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

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

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

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

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte in der Datenbank MEDLINE sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) über die Suchoberfläche OVID.

Die Suchstrategie wurde jeweils für jede einzelne Datenbank angepasst und ist in Anhang 4-A dokumentiert. Für die Suche in MEDLINE wurde ein validierter Suchfilter (Lefebvre et al. [4]) verwendet, die Suche in der Cochrane Datenbank erfolgte ohne Einschränkung. Weitere Einschränkungen, z. B. Sprache oder Jahr der Publikation bzw. des Berichts wurden nicht vorgenommen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (https://euclinicaltrials.eu/), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) durchgeführt werden.

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

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Recherche in Studienregistern erfolgte in den Studienregistern clinicaltrials.gov, dem EU Clinical Trials Register (EU-CTR) über das Clinical Trials Information System (CTIS) und im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B und Anhang 4-D dargestellt. Von den Vorgaben wurde nicht abgewichen.

Für die Suche auf dem Studienportal der EMA wurde nur nach Unterlagen zu Studien gesucht, welche bereits in den anderen Registern identifiziert wurden. Die Einträge zum Wirkstoff „Enfortumab vedotin“ bzw. zum Arzneimittel „Padcev“ wurden auf die Berücksichtigung von Dokumenten der Studie „EV-303“ (Keynote-905, KN-905, MK-3475-905) mit den Registernummern NCT03924895, EU-CTR 2023-504932-16 überprüft. Eine weitere Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist gemäß Vorgaben des G-BA nicht erforderlich und erfolgt nicht.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in

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

IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgte am 07.05.2026. Für die Suche wurden verschiedene Variationen des Wirkstoff-/Arzneimittelnamens verwendet („Enfortumab“, „Enfortumab vedotin“, „Padcev“). Die über diese Suche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren wurden anschließend daraufhin untersucht, ob im Kontext der Bewertung Daten aus der Zulassungsstudie „EV-303“, die zur Bewertung des Zusatznutzen von Enfortumab vedotin eingeschlossen wurde, publiziert wurden.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Bibliografische Literaturrecherche

Über die bibliografischen Literaturrecherche wird eine Liste potenziell relevanter Treffer erzeugt. Die Selektion relevanter Studienpublikationen aus dieser Liste erfolgte in mehreren Schritten:

- Nach Abschluss der Suche und Zusammenführung der Treffer aus verschiedenen Datenbanken wurden alle Duplikate entfernt.
- Anschließend wurden Studien, die bereits anhand der Titel und Abstracts ausgeschlossen werden konnten, aus der Liste entfernt.
- Die verbleibenden möglicherweise relevanten Studien wurden im Volltext gesichtet.
- Nach Evaluation der vollständigen Publikationen wurden diese entweder in die Evidenzsynthese ein- oder ausgeschlossen.

Die Treffer wurden von zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) überprüft. Eventuelle Abweichungen der Bewertungen wurden mittels Diskussion durch beide Personen geklärt.

Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregister wurden zunächst anhand von bestimmten Identifikationsmerkmalen (z. B. National Clinical Trial (NCT)-Nummer) bezeichnet und für jedes Studienregister separat in einer Liste zusammengeführt. Im Anschluss wurden die Studien von zwei voneinander unabhängigen Reviewern anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) bewertet. Diskrepanzen bei den Bewertungen der einzelnen Studien wurden im Konsens gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen

– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Als Ergebnis des Bewertungsprozesses ergab sich eine Einstufung des Verzerrungspotenzials entweder als „niedrig“ oder „hoch“. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Ein hohes Verzerrungspotenzial deutet hingegen darauf hin, dass die Aussagekraft eingeschränkt ist, da sich die Grundaussage der Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte verändern könnte.

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene anhand der unter Punkt A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft (endpunktübergreifend). In den Fällen, in denen diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgte, ergibt sich das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt als „niedrig“, wenn die unter Punkt B genannten endpunktspezifischen Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergaben, und mit „hoch“ oder „unklar“, wenn endpunktspezifische, potenziell verzerrende Aspekte identifiziert werden konnten. In den Fällen, in denen die Einstufung bereits auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte ebenfalls als „hoch“ bewertet, es sei denn, es lagen valide Annahmen vor, die nachvollziehbar ableiten lassen, dass die verzerrenden Aspekte für einen spezifischen Endpunkt nicht zutreffen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] beziehungsweise STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Nutzenbewertung von Enfortumab vedotin im vorliegenden Dossier basiert ausschließlich auf Ergebnissen einer RCT. Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie wird in Anhang 4-E entsprechend den Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie EV-303 als einzige relevante RCT identifiziert. Es handelt sich um die Phase-III-Zulassungsstudie für Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab (EV + P) zur perioperativen Behandlung von Patienten mit resezierbarem MIBC, die sich einer radikalen Zystektomie inklusive Entfernung der pelvinen Lymphknoten (RC + PLND) unterziehen. Die dargestellten Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte orientieren sich somit an den Daten, die in dieser Studie erhoben wurden.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die in der Studie EV-303 erhobenen und berichteten Patientencharakteristika sind in der folgenden Tabelle 4-3 gelistet, die in der Studie beobachteten Anteilswerte sind im Ergebnisteil in Abschnitt 4.3.1.2 in Tabelle 4-18 und Tabelle 4-19 beschrieben.

Tabelle 4-3: In der Studie EV-303 erhobene Patientencharakteristika

Parameter	Charakterisierung
Demographische Faktoren	
Geschlecht	Männlich Weiblich
Altersgruppe 1 (Jahre)	< 65 ≥ 65
Altersgruppe 2 (Jahre)	< 65 ≥ 65 und < 75 ≥ 75 und < 85 ≥ 85
Alter (Jahre)	n Mittelwert (SD) Median Q1–Q3 Min–Max
Ethnische Herkunft	Amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas Asiate Schwarz oder Afroamerikaner Mehrere Weiß Fehlend
Ethnizität	Hispano- oder Lateinamerikaner Kein Hispano- oder Lateinamerikaner Fehlend
Region	Vereinigte Staaten von Amerika Europäische Union Großteil der Welt (MOW, *most of the world*)
Raucherstatus	Nichtraucher Ehemaliger Raucher Gegenwärtiger Raucher
Gewichtsgruppe (kg)	≤ 100 > 100

Parameter	Charakterisierung
Gewicht (kg)	n Mittelwert (SD) Median Q1–Q3 Min–Max
Body Mass Index (BMI) (kg/m2)	n Mittelwert (SD) Median Q1–Q3 Min–Max
BMI-Gruppe (kg/m2)	< 25 25 bis < 30 ≥ 30
Medizinische Faktoren	
ECOG PS[a]	0 1 2
PD-L1 Expression (CPS)	CPS ≥ 10 CPS < 10 Fehlend
Cisplatin Status	Ungeeignet Geeignet, aber Therapie wurde abgelehnt
Tumorstadium zur Baseline	T2N0 T3/T4aN0 T1–4aN1
Tumorhistologie	Urothelkarzinom Urothelkarzinom mit glandulärer Differenzierung Urothelkarzinom mit plattenepithelialer Differenzierung Urothelkarzinom mit gemischter Histologie
Nierenfunktion basierend auf der KrCL (ml/min)	≥ 60 ≥ 30 und < 60 < 30
HbA1c-Gruppe (%)	< 5,7 ≥ 5,7 und < 6,5 ≥ 6,5 Fehlend
HbA1c (%)	n Mittelwert (SD) Median Q1–Q3 Min–Max
Zeit von der aktuellen Diagnose bis zur Randomisierung (Tage)	n Mittelwert (SD) Median Q1–Q3 Min–Max

Parameter	Charakterisierung
CPS: *Combined Positive Score*; KrCL: Kreatinin-Clearance; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; EV: Enfortumab vedotin; HbA1c: Hämoglobin A1c; Min: Minimum; Max: Maximum; ml: Milliliter; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Werten; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; PS: *Performance Status*; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; RC: Radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*); SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*). a: Der ECOG PS wurde während des Screenings erhoben.	

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Der medizinische Nutzen bzw. Zusatznutzen wird nach § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV definiert als der „patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [5]. Diese Aspekte spiegeln sich – anders ausgedrückt – in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit wider. Die konkret in der Studie EV-303 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte sind entsprechend kategorisiert in der folgenden Tabelle 4-4 zusammengefasst.

Tabelle 4-4: Patientenrelevante Endpunkte in der Studie EV-303

Kategorie	Endpunkt	Abschnitt
Mortalität	• Gesamtüberleben (OS, *Overall Survival*)	4.2.5.2.2.1
Morbidität	• Ereignisfreies Überleben (EFS, *Event-free Survival*) • Krankheitsfreies Überleben (DFS, *Disease-free Survival*) • Pathologische Komplettremission (pCR, *Pathologic Complete Response*) • EQ-5D VAS	4.2.5.2.2.2
Gesundheits-bezogene Lebensqualität	• *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder-Cystectomy* (FACT-Bl-Cys) • *Bladder-Cancer-Index* (BCI)	4.2.5.2.2.3
Sicherheit/ Verträglichkeit	• Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (ergänzend) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten • Häufige unerwünschte Ereignisse (nach SOC und PT)	4.2.5.2.2.4
BCI: *Bladder-Cancer-Index*; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; DFS: Krankheitsfreies Überleben (*Disease-free Survival*); EFS: Ereignisfreies Überleben *(Event-free Survival)*; EQ-5D: *EuroQol 5-dimension Questionnaire*; FACT: *Functional Assessment of Cancer Therapy*; OS: Gesamtüberleben *(Overvall Survival)*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala		

Das in der vorliegenden Bewertung betrachtete Anwendungsgebiet ist die perioperative Therapie von Patienten mit resezierbarem MIBC, die sich einer radikalen Zystektomie unterziehen, inklusive Entfernung der pelvinen Lymphknoten. Der Einsatz von Enfortumab

vedotin erfolgt mit kurativer Intention. Eine neoadjuvante Behandlung zielt grundsätzlich darauf ab, die Patienten möglichst schnell zu behandeln und den Tumor vor der Operation zu verkleinern. Dies ermöglicht eine frühe Tumorkontrolle, senkt somit das Risiko eines Rezidivs und verhindert dadurch bedingte Todesfälle. Die adjuvante Behandlung wird durchgeführt, um möglicherweise verbliebene Krebszellen (Mikrometastasen) zu eliminieren und damit ebenfalls das Risiko für Rezidive zu senken. Im vorliegenden Anwendungsgebiet besitzen kurativ intendierte Therapieansätze den höchsten Stellenwert, auch die Therapieempfehlungen richten sich primär danach, welche Therapie mit dieser Zielsetzung die höchste Erfolgswahrscheinlichkeit verspricht [6-11]. Um den Wert einer neuen Intervention adäquat beurteilen zu können, ist es daher wichtig, dass die in einer klinischen Studie erhobenen Endpunkte dieses primäre Therapieziel erfassen. Der Erfolg bzw. das Scheitern des kurativen Therapieansatzes bildet sich direkt im „Ereignisfreien Überleben“ und im „Krankheitsfreien Überleben“ (Morbidität, 4.2.5.2.2.1) sowie in der Konsequenz auch im „Gesamtüberleben“ (Mortalität, 4.2.5.2.2.2) ab.

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben (OS, Overall Survival)

Operationalisierung

Das OS war in der Studie EV-303 wie folgt definiert: Zeit zwischen Randomisierung des Patienten bis zum Tod aus jeglichem Grund. Das Gesamtüberleben wurde als ein wesentlicher sekundärer Endpunkt erhoben.

Patientenrelevanz und Validität

Das Überleben bzw. die Verhinderung des Versterbens ist von zentraler Bedeutung für die Patienten und direkt patientenrelevant. Die „Verlängerung des Überlebens“ ist in § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV als wesentliche Nutzenkategorie benannt [5]. Der Tod als Ereignis lässt sich objektiv und unverzerrt erfassen.

Die kurativ intendierte, perioperative Therapie mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des MIBC zielt darauf ab, die Tumormasse vollständig zu entfernen. Kommt es nach dieser Behandlung des MIBC zu einem Rezidiv bzw. Progress, versterben die Patienten oft innerhalb eines Jahres [12, 13]. Dementsprechend wird erwartet, dass sich durch eine wirksame Behandlung auch ein Effekt auf das Gesamtüberleben zeigt.

4.2.5.2.2.2 Morbidität

Ereignisfreies Überleben (EFS, Event-free Survival)

Operationalisierung

In der Studie EV-303 wurde die Wirksamkeit der Behandlung maßgeblich anhand des primären Endpunkts EFS erhoben. Das EFS wurde laut Studienprotokoll definiert als die Zeitdauer von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Radiographische Krankheitsprogression vor RC + PLND, die eine definitive (kurative) Operation ausschließt, bewertet durch einen verblindeten, unabhängigen zentralen Review (BICR, *Blinded Independent Central Review*).

- Nichtdurchführung der Operation bei Patienten mit residualer muskelinvasiver und radiographischer Erkrankung (eine Bestätigung durch eine Biopsie ist erforderlich).

- Makroskopisch sichtbare Resterkrankung, die zum Zeitpunkt der Operation zurückgeblieben ist (der Chirurg kann aufgrund eines nicht-resezierbaren Tumors oder einer neu entdeckten metastasierten Erkrankung keine kurative Operation durchführen).

- Lokales Rezidiv oder Fernrezidiv nach RC + PLND, bewertet mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) und/oder durch Biopsie. Die Ergebnisse der Bildgebung (CT/MRT) werden durch BICR beurteilt. Wenn eine Biopsie unter Wahrung der Sicherheit des Studienteilnehmers nicht möglich ist, werden CT/MRT als ausreichend befunden.

- Tod jeglicher Ursache.

Ein nicht-urotheliales zweites primäres Malignom wird nicht als Ereignis gewertet. Patienten, die nach RC + PLND ein Hochrisiko-NMIBC (zusätzlich zu muskelinvasivem Krebs) des oberen Harntrakts/verbleibenden Urothels entwickeln, werden hingegen als Patienten mit Ereignis gewertet.

Patientenrelevanz und Validität

Im Endpunkt EFS sind alle oben beschriebenen Ereignisse zusammengefasst, welche aufgrund des Scheiterns des primär kurativen Therapieansatz in der Regel den Übergang in eine palliative Behandlungssituation darstellen. EFS ist ein wichtiger klinischer Endpunkt im perioperativen/adjuvanten/neoadjuvanten Therapiesetting, der direkt patientenrelevant ist, und zudem auch mit dem Endpunkt OS positiv korreliert [14, 15].

Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes und damit einhergehend der Übergang in das palliative Therapiesetting durch Auftreten von Rezidiven ist per se patientenrelevant [16]. Des Weiteren erfordert das Auftreten von Ereignissen wie Krankheitsprogression oder Rezidiven häufig eine Änderung der Therapiestrategie und kann zusätzliche belastende Behandlungen für die Patienten bedeuten [8]. Der Endpunkt EFS wurde im Beratungsgespräch auch vom G-BA als patientenrelevant eingestuft. Die in der Studie EV-303 verwendete Operationalisierung wurde in diesem Kontext vom G-BA ebenfalls als plausibel bewertet [16]. Für jede der vier Einzelkomponenten stellte der G-BA fest, dass diese „prinzipiell dazu geeignet“ sei, „ein Scheitern der potentiellen Heilung abzubilden“ [16].

Bereits in vorausgegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Wirkstoffen, die zur Behandlung von Karzinomen der Harnorgane eingesetzt werden, wie z. B. in den Verfahren zu Durvalumab [17] und Nivolumab [18], sowie beim Mammakarzinom (Pembrolizumab [19]) und beim nicht-

kleinzelligen Lungenkarzinom (*non small cell lung cancer*, NSCLC) (Nivolumab [20]) wurde das EFS vom G-BA als patientenrelevant eingestuft und in der Bewertung berücksichtigt.

Krankheitsfreies Überleben (DFS, Disease-free Survival)

Operationalisierung

In der Studie EV-303 ist das DFS definiert als die Zeit ab dem Baseline-Scan nach der Operation, bei dem keine rezidivierende/metastasierende Erkrankung festgestellt wurde, bis zum ersten Auftreten von entweder:

- Lokalem oder Fernrezidiv, beurteilt durch CT oder MRT (BICR) und/oder Biopsie
- Tod jeglicher Ursache.

Im kombinierten Endpunkt DFS sind die beiden beschriebenen Ereignisse zusammengefasst.

Patientenrelevanz und Validität

Beide Teilkomponenten des Endpunktes DFS sind patientenrelevant und stellen ein direktes Maß für den Therapieerfolg dar. Über das DFS wird – ähnlich wie über das EFS – ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes, ausgedrückt. Gerade bei einer aggressiven Erkrankung wie dem Harnblasenkarzinom ist das Auftreten von Rezidiven ein guter Wirksamkeitsendpunkt in klinischen Studien, da die Rezidive bereits früh auftreten: Trotz RC treten Rezidive im aktuellen Behandlungsalltag bei bis zu 65 % der Patienten auf [12, 13, 21], zum überwiegenden Teil in den ersten 2 Jahren nach Behandlung (siehe Modul 3) [8, 22, 23]. Die in der Literatur berichtete mittlere Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven nach RC beträgt 14,6 Monate [22]. Nach dem Auftreten von Rezidiven ist die Prognose der Patienten schlecht und es kann in der Regel nur die palliative Behandlungssituation folgen.

Der Endpunkt DFS wurde für die Bewertung von Enfortumab vedotin vom G-BA als relevant eingestuft [16]:

„Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Ausgehend von einem kurativen Therapieansatz (R0-Resektion) stellen lokale Rezidive sowie Fernrezidive grundsätzlich patientenrelevante Ereignisse dar.“ [16]

Bereits in vorausgegangenen Nutzenbewertungsverfahren, z. B. beim Urothelkarzinom (Nivolumab [18]) und in anderen onkologischen Indikationen, wie beim Mammakarzinom (Trastuzumab Emtansin, Pertuzumab [24, 25]), beim Nierenzellkarzinom (Pembrolizumab [26]) und beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Atezolizumab [27]) wurde DFS als patientenrelevant bewertet.

Pathologische Komplettremission (pCR, Pathologic Complete Response)

Operationalisierung

In der Studie EV-303 ist die pCR definiert als das Fehlen eines vitalen Tumors (pT0N0) im untersuchten Gewebe, das im Rahmen der RC + PLND entnommen wurde. Die Bewertung des Gewebes fand durch eine zentrale pathologische Überprüfung statt. Patienten, bei denen die Operation nicht durchgeführt wurde, wurden nicht als Ansprecher gezählt, auch wenn sie nach der neoadjuvanten Therapie klinisch eine pathologische Komplettremission hatten.

Patientenrelevanz und Validität

„Nach radikaler Zystektomie mit einer üblicherweise dazu gehörenden bilateralen pelvinen Lymphknotenadenektomie sind die wichtigsten Prognoseparameter für das rezidivfreie und krankheitsspezifische Überleben das pT- und pN-Stadium sowie der Resektionsrand und Resektionsgrad (sog. pCR)“ [7]. Die Rate an Patienten mit pCR wird entsprechend als Endpunkt zur Bewertung der Wirksamkeit der neoadjuvanten Behandlung herangezogen. Nach der operativen Entfernung wird der Tumor pathologisch auf das Vorhandensein von Tumorzellen untersucht. Sind in dem Präparat keine Tumorzellen nachweisbar, ist eine pCR erreicht. Aktuelle Studien im neoadjuvanten Setting zeigen konsistent, dass das Erreichen eines vollständigen Ansprechens mit einer besseren Prognose einhergeht [28-31]:

- Die Studie der Southwest Oncology Group (SWOG) zur Untersuchung der neoadjuvanten Chemotherapie bei MIBC-Patienten zum Beispiel zeigte, dass Patienten mit pCR deutlich länger überlebten, unabhängig davon, ob diese durch eine neoadjuvante Chemotherapie in Kombination mit einer RC oder durch die RC alleine erreicht wurde [28].

- Eine veröffentlichte Meta-Analyse von MIBC-Patienten nach einer neoadjuvanten Chemotherapie zeigte eine signifikante Korrelation zwischen höheren pCR-Raten und verlängertem OS sowie rezidivfreiem Überleben (RFS, *Recurrence-free Survival*) [30].

Für die Patienten ist das Erreichen einer pCR ein sehr wichtiger Meilenstein in der Therapie, da er als Indikator eines frühen Therapieerfolgs des kurativen Ansatzes dient – die pCR ist der Endpunkt, an dem sich die Wirkung der neoadjuvanten Therapie unmittelbar zeigt. Der Endpunkt pCR wurde bereits in vorausgegangenen Nutzenbewertungsverfahren, z. B. zum Mammakarzinom (Pembrolizumab [19]) und Pertuzumab [25]) in die G-BA-Beschlüsse aufgenommen.

EQ-5D VAS

Operationalisierung

In der Studie EV-303 wurde der Lebensqualitätsfragebogen der EuroQoL-Gruppe als explorativer Endpunkt erhoben (EQ-5D-5L). Der EQ-5D-5L misst die Lebensqualität in 5 Dimensionen, woraus ein gemeinsamer „Utility Score“ berechnet wird. Zusätzlich beinhaltet das Messinstrument eine vertikale visuelle Analogskala (VAS). Die EQ-5D VAS misst den durch die Patienten selbstberichteten Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100, wobei

ein Wert von 100 dem besten vorstellbaren und ein Wert von 0 dem schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand entspricht [32-34].

Patientenrelevanz und Validität

Über die EQ-5D VAS bewerten die Patienten den von ihnen wahrgenommenen Gesundheitszustand. Die Bewertung spiegelt somit direkt die Wahrnehmung der Patienten wider und ist daher auch von unmittelbarer Patientenrelevanz. Dementsprechend wird der Endpunkt auch regelhaft in Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt, darunter die kürzliche Bewertung von Durvalumab [17], welches ebenfalls zur Behandlung von Patienten mit MIBC zugelassen ist, oder in den Bewertungen von Selpercatinib [35] und Enzalutamid [36].

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder-Cystectomy (FACT-Bl-Cys)

Operationalisierung

Die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie EV-303 erfolgt u. a. anhand des Fragebogens FACT-Bl-Cys. Im Rahmen der Studie EV-303 wurde der FACT-Bl-Cys von geschultem Personal in den Studienzentren zur Verfügung gestellt und von den Patienten elektronisch ausgefüllt.

Der FACT-Bl-Cys besteht aus insgesamt 44 Fragen. Davon sind 27 Kernfragen verteilt auf vier Domänen: körperliches (Physical Well-Being, PWB), soziales/familiäres (Social/Family Well-Being, SWB), emotionales (Emotional Well-Being, EWB) sowie funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being, FWB). Eine fünfte Domäne besteht aus 17 krankheitsspezifischen Fragen zu Darm-, Blasen- und sexuellen Beschwerden nach der Zystektomie (Blase-Zystektomie (Bl-Cys) Subskala). Auf einer 5-Punkte-Likert Skala bewerten die Patienten von 0 bis 4 (0 = trifft überhaupt nicht zu, 4 = trifft sehr zu), inwieweit die jeweiligen Aussagen auf sie zutreffen. Die Fragen der ersten vier Domänen richten sich generell an Patienten mit einer Krebserkrankung. Zusammengenommen ergeben diese vier Domänen den FACT-G-Fragebogen (Functional Assessment of Cancer Therapy – General), und die Summe der vergebenen Punkte ergibt die Gesamtpunktzahl für den FACT-G. Die Fragen der fünften Domäne (Bl-Cys) richten sich speziell an Patienten, die sich aufgrund eines Urothelkarzinoms einer radikalen Zystektomie und Harnableitung unterziehen mussten. Die Summe der vergebenen Punkte aller fünf Domänen ergibt die Gesamtpunktzahl für den FACT-Bl-Cys. Die Gesamtskalenwerte liegen im Bereich von 0 bis 168, wobei 10 Fragen umgekehrt bewertet werden. Höhere Werte auf der Skala bedeuten eine bessere Lebensqualität des Patienten [37, 38].

Patientenrelevanz und Validität

Der FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy, General) wurde für die Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt und validiert [39]. Der FACT-G wird häufig eingesetzt und wird sowohl als validiert, als auch als zuverlässig eingestuft [40]. Zusätzlich zu dem generellen Fragebogen existieren entitätenspezifische FACT-Module, welche ergänzend zum FACT-G eingesetzt werden [41] und bereits mehrfach in Nutzenbewertungen zur

Ableitung des Zusatznutzens seitens G-BA herangezogen wurden [36, 42]. Der FACT-Bl-Cys, als Weiterentwicklung des FACT-Vanderbilt Cystectomy Index (VCI), wurde unter Einbeziehung von Experten entwickelt und ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen speziell für Patienten mit Blasenkarzinom, bei denen eine Zystektomie durchgeführt wurde [38]. Der G-BA attestiert sowohl den „drei Domänen des FACT-G“ als auch „der Subskala VCI gute Ergebnisse“ in Bezug auf die interne Konsistenz [16]. Der FACT-Bl-Cys ist ein validierter, multidimensionaler Patientenfragebogen, wurde bereits mehrfach in klinischen Studien bei Patienten mit Urothelkarzinom eingesetzt und ist insbesondere für Patienten mit MIBC, die sich einer radikalen Zystektomie unterziehen, empfohlen [43-48].

Bladder-Cancer-Index (BCI)

Operationalisierung

In der Studie EV-303 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten im Anwendungsgebiet u.a. anhand des BCI erhoben. Im Rahmen der Studie EV-303 wurde der BCI von geschultem Personal in den Studienzentren zur Verfügung gestellt und von den Patienten elektronisch ausgefüllt.

Der BCI ist ein validierter, krankheitsspezifischer Fragebogen zur Bewertung der Lebensqualität bei Patienten mit nicht-muskelinvasivem oder muskelinvasivem Blasenkarzinom [49, 50]. Er umfasst insgesamt 36 Einzelfragen (Items) zur Bewertung der Domänen Harn- (14 Items), Darm- (10 Items) und Sexualfunktion (12 Items). Jede Domäne umfasst wiederum zwei Subdomänen: „Function”, zur Erfassung der Häufigkeit der domänen-spezifischen Krankheitssymptome, und „Bother“, zur Erfassung der mit diesen Symptomen individuell wahrgenommenen Belastung. Die Items werden mittels einer 4- oder 5-Punkt Likert Skala beantwortet; Domänen und Subdomänen werden dann standardisiert auf einer Skala von 0–100 zusammengefasst, wobei höhere Punktzahlen eine bessere Funktion und Lebensqualität anzeigen.

Patientenrelevanz und Validität

Die Validierung des BCI zeigte eine hohe interne Konsistenz, eine hohe Reliabilität sowie eine geringe Korrelation zwischen den Domänen [49]. Ein systematischer Review von Danna et al. aus dem Jahr 2016 spricht eine starke Empfehlung dafür aus, den BCI zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei MIBC-Patienten zu verwenden. Dementsprechend wurde der Fragebogen bereits in mehreren klinischen Studien zur Bewertung der Lebensqualität herangezogen [44, 51, 52].

4.2.5.2.2.4 Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

Als unerwünschtes Ereignis zählt grundsätzlich jedes schädliche Vorkommnis, das einem Patienten oder einem Prüfungsteilnehmer widerfährt, unabhängig davon, ob dieses in kausalem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht oder nicht. Die unerwünschten Ereignisse wurden nach SOC und PT des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 28.0

kodiert. Die Schwere der unerwünschten Ereignisse wurden nach CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) in der Version 4.0 bewertet.

Ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (*Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE) wurde definiert als ein neu auftretendes oder sich verschlimmerndes unerwünschtes Ereignis nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (alle UE) oder bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (schwerwiegende UE).

Für die Nutzenbewertung von Enfortumab vedotin werden im vorliegenden Dossier folgende Operationalisierungen der Sicherheitsendpunkte berücksichtigt:

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (ergänzend)
- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), inkl. SOC und PT
- Schwerwiegende UE, inkl. SOC und PT
- UE, die zu Abbruch der Studienmedikation führten, inkl. SOC und PT

Die Kriterien für die Auswertung der UE nach SOC und PT sind in Abschnitt 4.2.5.2.3.4 beschrieben.

Patientenrelevanz und Validität

Sicherheitsendpunkte sind zur Bewertung eines neuen Arzneimittels grundsätzlich patientenrelevant, sie bilden die in der AM-NutzenV verankerte Nutzenkategorie „Nebenwirkungen“ ab. Unerwünschte Ereignisse können zur Erhöhung der Morbidität, einer Beeinträchtigung der Lebensqualität oder einer Verkürzung der Lebenserwartung führen.

4.2.5.2.3 Statistische Methodik

4.2.5.2.3.1 Analysesets

Die Randomisierung in der pivotalen Studie EV-303 erfolgte in 2 Stufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 für Details). In Stufe 1 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 in die Studienarme „Pembrolizumab + RC + PLND (Arm A)“ und „alleinige RC + PLND (Arm B)“ randomisiert. In Stufe 2 erfolgte die Randomisierung initial im Verhältnis 1:1:1 in drei Studienarme (zusätzlicher Studienarm C: „Enfortumab vedotin (EV) + Pembrolizumab (P) + RC + PLND“). Die Rekrutierung in Studienarm A wurde darauffolgend beendet und die weitere Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 in die Studienarme B und C, d. h. perioperative Behandlung mit EV + P (Arm C) vs. alleinige RC + PLND (Arm B). Für die Analysen für das Dossier zur frühen Nutzenbewertung sind nur die Daten aus Stufe 2 der Randomisierung in die Arme B und C relevant. Patienten, die in Stufe 1 in den Vergleichsarm mit alleiniger RC + PLND (Arm B) randomisiert wurden, wurden nicht eingeschlossen, da für diese Patienten kein randomisierter Vergleich zum relevanten Interventionsarm (Arm C) vorliegt.

Die Auswertungen im Rahmen des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung erfolgten auf Grundlage der Analysesets ITT2 (Wirksamkeitsendpunkte) und SAF2 (Sicherheitsendpunkte), die für den klinischen Studienbericht für Stufe 2 der Randomisierung erstellt wurden. Tabelle 4-5 zeigt die Definitionen der Analysesets.

Tabelle 4-5: Analysesets

Bezeichnung der Population	**Definition**	**Endpunkte, die auf Basis dieser Population ausgewertet wurden**
ITT2	Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 in die Studienarme B (alleinige RC + PLND) oder C (EV + P + RC + PLND) randomisiert wurden, unabhängig davon, ob die geplante Behandlung tatsächlich stattgefunden hat. Patienten werden in dem Arm ausgewertet, in den sie randomisiert wurden.	EFS, OS, pCR und DFS[a], patienten-berichtete Endpunkte[b]
APaT2 (im Folgenden benannt als SAF2)	Die APaT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 in die Studienarme B (alleinige RC + PLND) oder C (EV + P + RC + PLND) randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Studienintervention erhalten haben. Als „Studienintervention" wurde auch die Operation gewertet. Die Patienten werden entsprechend der tatsächlichen Behandlung in den Studienarmen ausgewertet.	Sicherheits-endpunkte

a: Die Auswertung des DFS erfolgte in zwei unterschiedlichen Populationen, einmal basierend auf den Patienten mit vollständigem Ansprechen nach der Operation sowie zusätzlich basierend auf der ITT2 (Sensitivitätsanalyse in Übereinstimmung mit Empfehlungen des G-BA im Beratungsgespräch [16]).

b: Im Statistischen Analyseplan (SAP) der Studie war für die patientenberichteten Endpunkt eine Auswertung auf Basis einer abweichenden Population vorgesehen. Diese Population („PRO FAS2") war definiert als die Patienten, die in Stufe 2 der Studie EV-303 in Arm B oder C randomisiert wurden, Studienmedikation erhalten haben und für die sowohl zur Baseline als auch zum spezifizierten post-Baseline-Zeitpunkt Auswertungen vorlagen. Die Analysen für die Nutzenbewertung wurden basierend auf der ITT2-Population durchgeführt.

DFS: Krankheitsfreies Überleben (*Disease-free Survival*); EFS: Ereignisfreies Überleben (*Event-free Survival*); EV: Enfortumab vedotin; FA: Finale Analyse; IA: Interimsanalyse; OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); pCR: Pathologische Komplettremission (*Pathologic Complete Response*); PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection);* RC: Radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*); SAP: Statistischer Analyseplan

4.2.5.2.3.2 Datenschnitte

Für die Studie EV-303 liegt der Datenschnitt zur ersten Interimsanalyse (IA1) vom 06.06.2025 vor. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 143 von 173 zur finalen Analyse geplanten EFS-Ereignissen (83 %) aufgetreten. Da die Hypothesentests in der ITT2-Population zu EFS, OS und pCR in der IA1 statistisch signifikant waren, gilt die IA1 gemäß präspezifizierten Vorgaben als finale Analyse. Die konfirmatorische Testung der Studie ist damit abgeschlossen.

4.2.5.2.3.3 Studienphasen

In der Studie EV-303 wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Enfortumab vedotin in der Kombination mit Pembrolizumab im perioperativen Setting untersucht. Im Interventionsarm wurden die Patienten vor dem operativen Eingriff (RC + PLND) systemisch behandelt. Nach dieser neoadjuvanten Behandlung erfolgte die RC + PLND, anschließend wurden die Patienten adjuvant weiter mit Enfortumab vedotin und Pembrolizumab behandelt. Im Kontrollarm erfolgte keine perioperative systemische antineoplastische Therapie (eine adjuvante Behandlung mit Nivolumab war gemäß Zulassung erlaubt, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Diese Behandlungsphasen bilden sich auch in der Studienauswertung ab, in der – sofern angezeigt – die folgenden Phasen berücksichtigt werden (siehe auch Abbildung 4-1):

- Die präoperative/operative Phase startet mit dem Datum der ersten Behandlung (Studienmedikation und/oder Operation) und setzt sich fort, bis die erste postoperative Studienmedikation verabreicht wird. Bei Patienten, für die keine postoperative Behandlung vorgesehen ist, endet die präoperative/operative Phase 30 Tage (90 Tage für die Beobachtung von SUE) nach der letzten Behandlung:
  - Die präoperative Phase (nur Studienarm C, EV + P) startet mit der ersten Gabe der Studienmedikation (ohne Operation) und dauert bis zum Datum des operativen Eingriffs an. Wenn kein operativer Eingriff vorgenommen wird, endet die präoperative Phase 30 Tage (90 Tage für die Beobachtung von SUE) nach der letzten Behandlung mit Studienmedikation.
  - Die operative Phase beginnt am Tag der Operation und dauert bis zu dem Zeitpunkt, an dem die erste postoperative Studienmedikation verabreicht wird. Bei Patienten, für die keine postoperative Behandlung vorgesehen ist oder die keine postoperative Behandlung bekommen haben, endet die präoperative/operative Phase 30 Tage (90 Tage für die Beobachtung von SUE) nach der RC. Patienten ohne Operation werden in der präoperativen Phase betrachtet und werden für die operative Phase zensiert.
- Die postoperative Phase startet am Tag der ersten postoperativen Behandlung und endet 30 Tage (90 Tage für die Beobachtung von SUE) nach Administration der letzten Studienmedikation.
- Die kombinierte Phase umfasst sowohl die präoperative/operative als auch die postoperative Phase. In den Fällen, wo keine postoperative Behandlung stattfindet, entspricht die kombinierte Phase der präoperativen/operativen Phase.

Sofern bei einer Auswertung nicht abweichend angegeben, bezieht sich das Ergebnis auf die kombinierten Phasen, d. h. den gesamten Studienverlauf.

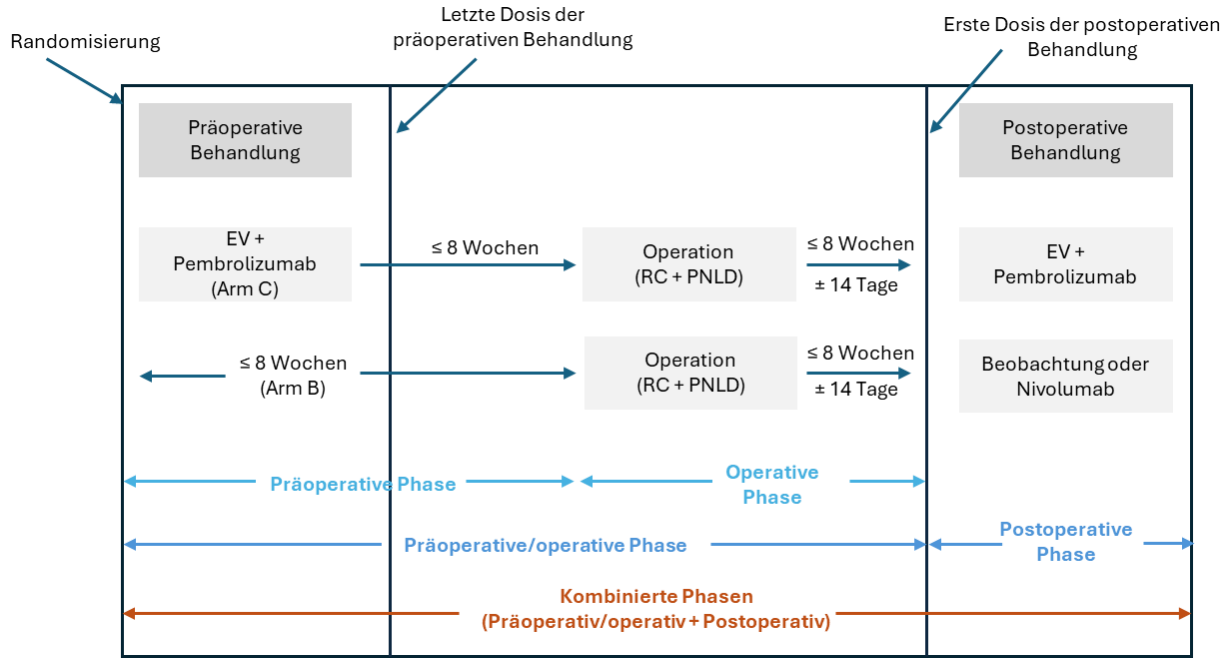


Abbildung 4-1: Grafische Darstellung der Studienphasen
Quelle: Eigene Darstellung

4.2.5.2.3.4 Analysemethodik

Allgemeine Angaben

Alle statistischen Vergleiche wurden auf Basis eines zweiseitigen statistischen Tests zu einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}05$ ohne Multiplizitätsadjustierung durchgeführt. Die Nullhypothese lautete stets „kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen“ im Vergleich zur zweiseitigen Alternativhypothese, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben.

Für die Durchführung stratifizierter Analysen war die Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung (Tumorstadium, Cisplatin-Eignung und geographische Region) geplant.

Die verwendete Analysemethodik umfasst neben deskriptiven Darstellungen Ereigniszeitanalysen, binäre Analysen sowie Analysen kontinuierlicher Daten. Eine Übersicht nach Endpunkt ist am Ende des Abschnitts in Tabelle 4-8 dargestellt.

Ereigniszeitanalysen

Für Ereigniszeitanalysen (OS, EFS, DFS, sowie Sicherheitsendpunkte) werden die Gesamtzahl der Patienten in der Analyse, die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit einem Ereignis, die mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (inklusive 95%-Konfidenzintervall (95%-KI)) sowie die Differenz in der medianen Zeit bis zum Ereignis angegeben. Die mediane Überlebenszeit, sowie die Wahrscheinlichkeit, ereignisfrei zu bleiben, wurden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die Ereignisraten und das entsprechende 95%-KI werden für bestimmten Zeitpunkte (6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 Monate) dargestellt.

Das Hazard Ratio (HR) wurde für Wirksamkeitsendpunkte mittels stratifizierter sowie für Sicherheitsendpunkte mittels unstratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression berechnet. Der p-Wert wurde analog anhand einer stratifizierten bzw. unstratifizierten zweiseitigen Log-Rank-Teststatistik ermittelt.

Binäre Analysen

Die Darstellung der Ergebnisse binärer Endpunkte umfasst die Gesamtzahl der Patienten in der Analyse, die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit einem Ereignis, das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) mit 95%-KI und p-Wert (zweiseitiger Test mit $\alpha = 0{,}05$). Bei der Berechnung der Effektschätzer wurde wie folgt vorgegangen:

- Für die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte EFS und pCR wurden RR, OR und RD sowie die zugehörigen 95%-KI unter Verwendung eines Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Ansatzes berechnet, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren. Es wird ein einzelner zweiseitiger p-Wert auf Grundlage eines stratifizierten CMH-Tests angegeben.

- Für die Analysen des Wirksamkeitsendpunkts DFS sowie der Sicherheitsendpunkte wurden unstratifizierte RR, OR, und RD samt zugehöriger 95%-KI berechnet. Bei weniger als 5 Ereignissen in einer Zelle der 2x2 Tabelle wird ein einzelner zweiseitiger p-Wert basierend auf einem unbedingten exakten Test nach Barnard angegeben.

Patienten, bei denen relevante Daten fehlten (z. B. aufgrund eines Studienabbruchs) gingen als Patienten ohne Ereignis in die Analysen ein.

Longitudinale Analysen

Daten zu patientenberichteten Endpunkten (EQ-5D VAS, FACT-Bl-Cys, BCI) in der Studie EV-303 liegen als wiederholte Messungen mit nicht identischen und unausgewogenen Messzeitpunkten zwischen Arm B und C vor. Für die Analyse der kontinuierlichen Daten wird deshalb ein gemischtes lineares Modell herangezogen, in das die Zeit als kontinuierliche Variable einfließt (d. h. es wird die tatsächliche Zeit seit Randomisierung abgebildet). Zudem wird die patientenindividuelle Varianz via eines Random Subject Effects modelliert.

Das Modell umfasst Terme für die Behandlung, die Zeit (kontinuierlich), den Baseline-Wert und einen Interaktionsterm für die Behandlung und Zeit als feste Effekte. Als Nuisance-Parameter werden ein random Intercept und random Slope aufgenommen. Die Modellparameter werden unter Verwendung der Restricted Maximum Likelihood Methode und einer unstrukturierten Kovarianzstruktur geschätzt.

Aus diesem Modell wurde die adjustierte Mittelwertdifferenz (LS mean difference) der Behandlungseffekte samt zugehörigem 95%-KI und p-Wert für die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert bestimmt. Die Schätzung der standardisierten Mittelwertdifferenz für die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (Hedges' g) und das zugehörige 95%-KI werden auf der Grundlage dieser Ergebnisse angegeben.

Endpunktspezifische Aspekte

Sensitivitätsanalysen zum Ereignisfreies Überleben

Siehe Abschnitt 4.2.5.4.

Sensitivitätsanalyse zum Krankheitsfreies Überleben

Siehe Abschnitt 4.2.5.4.

Sicherheitsendpunkte

Aufgrund der unterschiedlichen Studienphasen/Erhebungen in den Studienarmen B und C (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.3) wurde bei den Sicherheitsauswertungen nach verschiedenen Studienphasen differenziert. Für jede Studienphase werden die Gesamtraten und Auswertungen nach SOC und PT deskriptiv dargestellt (Tabelle 4-7). Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer zwischen den Armen und zeitlich versetzter Therapiephasen erfolgt die Auswertung der kombinierten Phase (d. h. gesamte Studiendauer) mittels Ereigniszeitanalysen. Für die operative Phase wurde zusätzlich eine binäre Analyse durchgeführt (siehe jeweils oben für Details zur Methodik der Ereigniszeit- bzw. binären Analysen).

Alle im Rahmen der Auswertungen für den Studienbericht als treatment-emergent dokumentierten UE gingen in die Auswertungen zu UE ein, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens*. In sämtlichen Analysen (jegliche, schwer, schwerwiegend) kann daher die Situation auftreten, dass auch Ereignisse in die Analysen eingingen, die später als 30 bzw. 90 Tage nach Ende der Therapie als treatment-emergent dokumentiert wurden. In Analysen zu jeglichen UE gingen auch schwerwiegende UE mit einer entsprechend längeren Nachbeobachtungszeit ein (d. h. geplant bis 90 Tage nach letzter Dosis). In Analysen zu schweren UE gingen auch Ereignisse ein, die gleichzeitig als schwerwiegende UE dokumentiert wurden, mit einer entsprechend längeren Nachbeobachtungszeit (s.o.).

** Abweichend von o.g. Angaben erfolgten Zensierungen lediglich zur Abgrenzung der Studienphasen.*

Tabelle 4-6: Auswertungen der Sicherheitsendpunkte in Abhängigkeit von der Studienphase

Phase	Deskriptiv		Ereigniszeitanalyse		Binär	
	Gesamtraten	SOC/PT	Gesamtraten	SOC/PT	Gesamtraten	SOC/PT
Präoperative Phase	x	x				
Operative Phase	x	x			x	x
Postoperative Phase	x	x				
Kombinierte Phase	x	x	x	x		
a: In Studienarm B (RC + PLND) entspricht die präoperative/operative Phase der operativen Phase.						

Tabelle 4-7: Regeln zur Darstellung einzelner unerwünschter Ereignisse (nach SOC und PT)

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

Zusammenfassung

Tabelle 4-8: Übersicht über die durchgeführten Auswertungen, je Endpunkt

Kategorie	Endpunkt	Auswertungen
Mortalität	Gesamtüberleben	• Ereigniszeitanalyse (stratifiziertes Cox-Modell) • Stratifizierter Log-Rank-Test
Morbidität	Ereignisfreies Überleben	• Ereigniszeitanalyse (stratifiziertes Cox-Modell) • Stratifizierter Log-Rank-Test • Binäre Analyse (stratifizierter CMH-Ansatz und -Test)
	Krankheitsfreies Überleben	• Ereigniszeitanalyse (unstratifiziertes Cox-Modell) • Unstratifizierter Log-Rank-Test • Binäre Analyse (unstratifizierter CMH-Ansatz und -Test)
	Pathologische Komplettremission	• Binäre Analyse, stratifizierter CMH-Ansatz und -Test)
	EQ-5D VAS	• Gemischtes lineares Modell
Gesundheits-bezogene Lebensqualität	FACT-Bl-Cys	• Gemischtes lineares Modell
	BCI	• Gemischtes lineares Modell

Kategorie	Endpunkt	Auswertungen
Sicherheit/ Verträglichkeit	Gesamtrate UE (ergänzend)	Unterschiedliche Auswertungen nach Studienphase: Gesamte Studiendauer • Ereigniszeitanalyse (unstratifiziertes Cox-Modell) • Unstratifizierter Log-Rank-Test Operative Phase • Binäre Analyse (unstratifizierter CMH-Ansatz und -Test)
	SUE	
	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	
	UE, die zum Therapieabbruch führten	
	Häufige UE nach SOC und PT	

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell[6,7] in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.
[7] IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. 9IQWiG, Köln,2023. https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[8] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität[9, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 0,05), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Für die Nutzenbewertung von Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab zur perioperativen Behandlung von Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen, wurde genau eine Studie identifiziert (EV-303). Die Durchführung von Metaanalysen entfällt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

[8] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[9] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Gesamtüberleben (OS)

Für das Gesamtüberleben war eine Sensitivitätsanalyse präspezifiziert, bei der der PD-L1-Status (CPS ≥ 10 vs. CPS < 10) als Kovariate in das Cox-Regressionsmodell aufgenommen wurde, sowie die unstratifizierte Berechnung der primären Analyse [53].

Ereignisfreies Überleben (EFS)

In der primären EFS-Analyse werden Patienten, die eine radikale Zystektomie ablehnen oder bei denen der Eingriff nicht durchgeführt werden kann, ohne dass ein im Protokoll definiertes Ereignis aufgetreten ist, bei der letzten Krankheitsbewertung innerhalb von 16 Wochen nach der letzten Dosis der neoadjuvanten Behandlung (oder innerhalb von 16 Wochen nach dem Randomisierungsdatum für Patienten, die keine Behandlung erhalten) zensiert. Patienten, die sich weigern oder nicht in der Lage waren, sich der Operation zu unterziehen, und bei denen ein im Protokoll definiertes Ereignis aufgetreten ist, werden als Ereignisse gezählt. Patienten, die nicht bereit waren, die radikale Zystektomie durchführen zu lassen oder bei denen der operative Eingriff nicht möglich war und die zusätzlich keinen Scan nach dem Screening hatten, werden am Tag 1 nach der Randomisierung zensiert. Eine Übersicht über die Zensierungsregeln befindet sich in Tabelle 4-9.

Da eine Bewertung der Erkrankung periodisch durchgeführt wird, Ereignisse wie ein Progress oder das Auftreten eines Rezidivs jedoch jederzeit im Intervall zwischen den Untersuchungen stattfinden können, waren verschiedene Sensitivitätsanalysen präspezifiziert. Die Sensitivitätsanalysen unter Verwendung der alternativen Zensierungsregeln 1 und 2 (Tabelle 4-9) wurden für die Bewertung der EFS-Ergebnisse durch das BICR durchgeführt.

Zudem handelt es sich beim Endpunkt EFS um einen kombinierten Endpunkt. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der Patienten, die als Todesfälle in die Hauptanalyse eingehen, zum Zeitpunkt des Todes zensiert werden.

Für weitere Sensitivitätsanalysen (unterschiedliche Zensierungsregeln auch für die Bewertung durch den Prüfarzt, zusätzliche Adjustierung für den PD-L1-Status, sowie eine unstratifizierte Analyse) wird auf den CSR verwiesen [53].

Tabelle 4-9: EFS – Sensitivitätsanalysen mit abweichenden Zensierungsregeln

Situation	Primäre Analyse[a]	Alternative Zensierungsregel 1[a]	Alternative Zensierungsregel 2[b]
Patienten, bei denen die Operation durchgeführt wird			
Progress, Rezidiv oder Tod dokumentiert nach ≤ 1 fehlender Krankheitsbewertung und bevor eine neue antineoplastische Behandlung startete (sofern zutreffend)	Ereignis zum frühesten Zeitpunkt des dokumentierten Progresses, Rezidivs oder Tod		
Progress, Rezidiv oder Tod dokumentiert unmittelbar nach ≥ 2 fehlenden Krankheitsbewertungen und bevor eine neue antineoplastische Behandlung startete (sofern zutreffend)	Ereignis zum frühesten Zeitpunkt des dokumentierten Progresses, Rezidivs oder Tod	Zensiert zum Zeitpunkt der letzten Krankheits-bewertung vor der früheren der beiden fehlenden Krankheitsbe-wertungen, sowie Beginn einer neuen antineo-plastischen Behandlung (Ausnahme: Nivolumab in Arm B), sofern zutreffend	Zensiert zum Zeitpunkt der letzten Krankheits-bewertung vor der früheren der beiden fehlenden Krankheitsbe-wertungen, sowie Beginn einer neuen antineo-plastischen Behandlung (einschließlich Nivolumab in Arm B), sofern zutreffend
Kein Progress, kein Rezidiv und kein Tod; keine neue antineoplastische Therapie begonnen	Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung		
Kein Progress, kein Rezidiv und kein Tod; neue antineoplastische Therapie begonnen[c]	Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung	Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung vor Start der neuen antineo-plastischen Behandlung (Ausnahme: Nivolumab in Arm B)	Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung vor Start der neuen antineo-plastischen Behandlung, inklusive adjuvante Behandlung mit Nivolumab in Arm B
Patienten, bei denen die Operation nicht durchgeführt wurde			
MIBC[d,e], lokal fortgeschrittene Erkrankung[f], Fernmetastasen oder Tod nach ≤ 1 versäumter Krankheitsbewertung und vor einer neuen Krebstherapie, falls vorhanden	Ereignis zum frühesten Zeitpunkt eines dokumentierten MIBC, lokal fortgeschrittener Erkrankung, Fernmetastasen oder Tod		
MIBC[d,e], lokal fortgeschrittene Erkrankung[f,] Fernmetastasen oder Tod, dokumentiert unmittelbar nach ≥ 2	Ereignis zum frühesten Zeitpunkt eines dokumentierten MIBC, lokal fortgeschrittener Erkrankung, Fernmetastasen oder Tod	Zensiert bei der letzten Krankheitsbewertung vor dem früheren Zeitpunkt von ≥ 2 aufeinander-folgenden versäumten Krankheitsbewertungen	Zensiert bei der letzten Krankheitsbewertung vor dem früheren Zeitpunkt von ≥ 2 aufeinander-folgenden versäumten Krankheitsbewertungen

Situation	Primäre Analyse[a]	Alternative Zensierungsregel 1[a]	Alternative Zensierungsregel 2[b]
aufeinanderfolgenden fehlgeschlagenen Krankheitsbewertungen oder nach einer neuen Krebstherapie, falls vorhanden		und neuer Krebstherapie, ausgenommen die Verwendung von adjuvanten Nivolumab in Arm B, falls vorhanden.	und neuer Krebstherapie, einschließlich der Verwendung von adjuvanten Nivolumab in Arm B, falls vorhanden.
Kein MIBC[d,e], keine lokal fortgeschrittene Erkrankung[f], keine Fernmetastasen und kein Tod, unabhängig davon, ob eine neue Krebstherapie begonnen wurde oder nicht.	Zensiert bei der letzten Krankheitsbewertung innerhalb von 16 Wochen nach der letzten Dosis der neoadjuvanten Behandlung (oder innerhalb von 16 Wochen nach der Randomisierung für Patienten, die keine Behandlung erhalten).	Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung	
Keine Scans nach dem Zeitpunkt des Screenings verfügbar	Zensiert an Tag 1 nach Randomisierung		

a: In der Primäranalyse und der Sensitivitätsanalyse 1 schließt die neue Krebstherapie die Verwendung von adjuvantem Nivolumab in Arm B aus.

b: In der Sensitivitätsanalyse 2 umfasst der Beginn einer neuen Krebstherapie auch die Verwendung von adjuvantem Nivolumab in Arm B.

c: Umfasst Fälle mit hochriskantem Prostatakrebs, der bei der Operation festgestellt wurde und eine anschließende Krebsbehandlung erfordert, sowie neue Krebsbehandlungen bei Blasenkrebs, die außerhalb der Studie ohne Anzeichen eines Ereignisses begonnen wurden.

d: Schließt auch Fälle mit Hochrisiko-NMIBC in oberen Harnwegen mit ein.

e: Das Vorliegen eines MIBC muss durch bildgebende Verfahren, die eine radiologisch nachweisbare Erkrankung belegen, und eine positive Zystoskopie mit Biopsie nach der Baseline bestätigt werden.

f: Patienten mit T4b-, N2/N3-Erkrankung, die durch Bildgebung identifiziert und durch BICR bestätigt wurde.

EFS: Ereignisfreies Überleben (*Event-free Survival*); MIBC: Muskelinvasives Blasenkarzinom (*Muscle-invasive Bladder Cancer*); NMIBC: Nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom *(Non-muscle-invasive bladder cancer*)

Krankheitsfreies Überleben

Für den Endpunkt DFS war in der Studie EV-303 eine Auswertung auf Basis der Patienten präspezifiziert, die nach der radikalen Zystektomie krankheitsfrei waren. Im Beratungsgespräch empfahl der G-BA, eine zusätzliche Analyse unter Berücksichtigung der ITT-Population durchzuführen [16]. Bei dieser Analyse wurden Patienten am Tag des ersten Scans nach der letzten Dosis der neoadjuvanten Behandlung zensiert, wenn bei ihnen keine RC erfolgte. Patienten mit RC, die danach jedoch nicht krankheitsfrei waren, wurden am Tag des ersten Scans nach der Operation zensiert. Patienten ohne RC und ohne neoadjuvante Behandlung werden bei Randomisierung zensiert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte

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

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

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

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Um zu prüfen, ob der Behandlungseffekt über verschiedene Subgruppen konsistent ist, wurde dieser in definierten Subgruppen (Effektschätzer und Angabe eines nominalen 95%-Konfidenzintervalls) separat geschätzt und die Ergebnisse auf potenzielle Interaktion untersucht.

Durchgeführte Subgruppenanalysen

Für folgende Merkmale und Ausprägungen wurden Subgruppenanalysen durchgeführt:

1. Cisplatin-Eignung (nicht Cisplatin-geeignet vs. Cisplatin-geeignet, aber Ablehnung)
2. Tumorstadium (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1–4aN1)
3. Geographische Region (USA vs. EU vs. MOW)
4. Alterskategorie (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)
5. Geschlecht (weiblich vs. männlich)

Subgruppenanalysen sind im SAP nur für die Endpunkte OS, EFS und pCR präspezifiziert. Für die aktuelle Bewertung von Enfortumab vedotin wurden die gelisteten Subgruppenanalysen zusätzlich für die Analysen des Endpunkts DFS und Analysen unerwünschter Ereignisse durchgeführt.

Die Randomisierung in der Studie EV-303 erfolgte stratifiziert nach Cisplatin-Eignung (nicht Cisplatin-geeignet vs. Cisplatin-geeignet, aber Ablehnung), Tumorstadium (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1–4aN1) und Geographischer Region (USA vs. EU vs. MOW). Diese Stratifizierungsfaktoren sind mit den Subgruppen 1–3 abgedeckt. Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen nach Alterskategorie und Geschlecht durchgeführt.

Die klinische Nichteignung für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie ist in der Studie EV-303 definiert als das Zutreffen eines der folgenden Kriterien:

- Eingeschränkte Nierenfunktion ausgedrückt durch eine Kreatinin-Clearance von 30 bis 59 ml/min (gemessen oder berechnet)
- ECOG Performance Status 2
- CTCAE v4.0 Grad ≥2 Hörverlust in der Audiometrie
- New York Heart Association (NYHA) Klasse III Herzinsuffizienz

Die in der Studie präspezifizierten Kriterien, die begründen, dass eine Therapie mit Cisplatin klinisch nicht angezeigt ist, stimmen mit den entsprechenden Angaben in der Literatur überein [9, 54]. Eine periphere Neuropathie Grad 2 oder höher war jedoch ein Ausschlusskriterium für die Studie EV-303, so dass dieses Kriterium für die eingeschlossene

Patientenpopulation per Definition nicht zutreffend ist (hier daher nicht als Kriterium aufgeführt).

Der Trennpunkt von 65 Jahren für die Subgruppenanalyse nach Alter war im SAP präspezifiziert. Es handelt sich um einen Cut-off-Wert, der seit den 90er-Jahren standardmäßig für die Definition einer geriatrischen Patientenpopulation verwendet wird [55].

Statistische Methodik

Für jede Subgruppenkategorie wurde die Analyse nur dann durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Patienten umfasst und in zumindest einer der Subgruppenkategorien ≥ 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Für Endpunkte, deren Auswertung auf einer Ereigniszeitanalyse beruht, wurde eine vereinfachte Cox-Regression durchgeführt, die Terme für die Behandlung, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält. In der Ergebnisdarstellung werden die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit einem Ereignis, das HR, das 95%-KI und der p-Wert des Behandlungseffekts sowie der p-Wert (Wald-Test) der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe angegeben. Die Berechnung erfolgte auf der Grundlage des Cox-Modells und wurde mit Hilfe des SAS-Verfahrens PROC PHREG durchgeführt. Kaplan-Meier-Kurven wurden für die Subgruppenanalysen erstellt, bei denen die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe auf dem 5 %-Niveau statistisch signifikant ist.

Für binäre Endpunkte wurden unstratifizierte CMH-Schätzungen von RR, OR und RD sowie die zugehörigen 95%-KI auf Subgruppenebene berechnet. Für Wirksamkeitsendpunkte ist der p-Wert des RR angegeben. Für Sicherheitsendpunkte wurde der p-Wert unter Verwendung eines exakten Tests nach Barnard berechnet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[10]. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)[11] oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes´sche Methoden nach Lu und Ades (2004)[12] sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)[13].

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta[14] etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist[15].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

[10] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[11] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[12] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[13] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[14] Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods.
Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.
[15] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[16, 17, 18]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Mit der Studie EV-303 wurde eine Studie identifiziert, in der Enfortumab vedotin direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen wird („Head-to-Head-Vergleich"). Damit liegt Evidenz der Evidenzstufe Ib vor, was Aussagen mit hoher Aussagesicherheit zulässt.

[16] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[17] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[18] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt**	**Therapiearme**
EV-303	ja	nein[c]	laufend	**Beginn:** Erster Patient, erste Visite: 24.07.2019 **Datenschnitt:** 06.06.2025 **Mediane Beobachtungs-dauer[b] bis zum Datenschnitt:** 20,4 Monate (Interventionsarm) bzw. 17,1 Monate (Kontrollarm)	**Studienarm A:** Pembrolizumab perioperativ im Rahmen einer radikalen Zystektomie **Studienarm B:** Radikale Zystektomie mit sich anschließendem beobachtendem Abwarten oder Nivolumab[a] **Studienarm C:** Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab perioperativ im Rahmen einer radikalen Zystektomie

a: Nach Ermessen des Prüfarztes und gemäß Zulassung konnten Patienten in der adjuvanten Phase mit Nivolumab behandelt werden.

b: Zeit von der Randomisierung bis zum Datenschnitt oder Tod

c: Der offizielle Sponsor der Studie ist Merck Sharp & Dohme LLC, Astellas ist als Kollaborateur an der Studie beteiligt und hat Studienmedikation zur Verfügung gestellt.

Anmerkung: Entsprechend den Vorgaben in der Dossiervorlage sind die vorliegenden Angaben auf RCT, die im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt wurden, beschränkt. Supportiv wurden für die Zulassung auch Studien eingereicht, in denen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom untersucht wurden. Diese Patienten sind nicht Teil des betrachteten Anwendungsgebietes. Allein in der supportiven Studie EV-103 war eine Patientenkohorte (Kohorte L) mit MIBC eingeschlossen. Obwohl in dieser Studie Patienten mit den weiter fortgeschrittenen Tumorstadien in verschiedene Studienarme randomisiert wurden, war dies für MIBC-Patienten in Kohorte L nicht der Fall. Entsprechend ist die Studie in dieser Übersicht nicht aufgeführt und für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, das heißt. Zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben in Tabelle 4-10 ist zum Stand 22. Juni 2026 geprüft und spiegelt den zu diesem Zeitpunkt aktuellen Stand wider.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

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

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

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

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

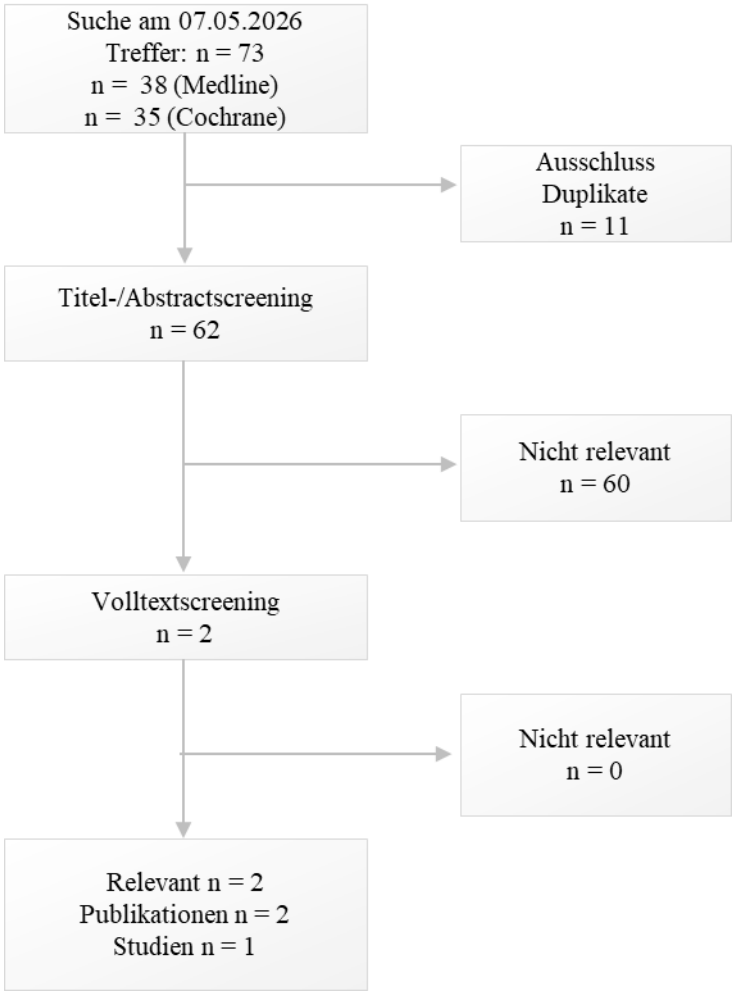


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die beiden relevanten Publikationen, die über die Suche in bibliografischen Datenbanken gefunden wurden, sind Publikationen zum Design bzw. den Ergebnissen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie EV-303:

- Galsky MD, Hoimes CJ, Necchi A, Shore N, Witjes JA, Steinberg G, et al. (2021): Perioperative pembrolizumab therapy in muscle-invasive bladder cancer: Phase III KEYNOTE-866 and KEYNOTE-905/EV-303. Future oncology (London, England); 17(24):3137–50 [56]

- Vulsteke C, Adra N, Danchaivijitr P, Sabadash M, Rodriguez-Vida A, Zhang Z, et al. (2026): Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Bladder Cancer. N Engl J Med; 394(13):1257–69 [57]

Die beiden identifizierten relevanten Publikationen werden im vorliegenden Dossier nicht für die Ergebnisdarstellung verwendet, da für die Studie die vollständigen Studienunterlagen vorliegen und die Publikationen keine darüber hinausgehenden Informationen enthalten.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
EV-303	***ClinicalTrials.gov:*** NCT03924895 [58] ***CTIS:*** EUCT 2023-504932-16-00 [59] ***EU-CTR:*** 2023-504932-16-00 [60]	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Recherche wurde am 06.05.2026 (ClinicalTrials.gov und EU-CTR) bzw. 12.05.2026 (CTIS) durchgeführt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
EV-303	Keine relevanten Quellen identifiziert	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, das heißt. Zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 07.05.2026 durchgeführt. Für die Suche nach relevanten Unterlagen wurde für das zu bewertende Arzneimittel die Wortvarianten „Enfortumab", „Enfortumab vedotin" und „Padcev" verwendet. In der Unterkategorie „Nutzenbewertungsverfahren" wurden 74 Treffer erhalten. Die gefundenen Dokumente sind den folgenden Nutzenbewertungsverfahren zuzuordnen: Nivolumab D-1280 (5 Dokumente), Pembrolizumab D-1264 (3 Dokumente), Durvalumab D-1225 (1 Dokument), Durvalumab D-1227 (4 Dokumente), Erdafitinib D-1150 (7 Dokumente), Pembrolizumab D-1129 (2 Dokumente), Pembrolizumab D-1123 (3 Dokumente), Brentuximab vedotin D-449

(1 Dokument), Brentuximab vedotin D-564 (1 Dokument), Enfortumab vedotin D-1107 (8 Dokumente), Pembrolizumab D-1103 (8 Dokumente), Nivolumab D-1081 (1 Dokument), Atezolizumab D-1118 (1 Dokument), Atezolizumab D-1112 (1 Dokument), Pembrolizumab D-1108 (5 Dokumente), Atezolizumab D-419 (1 Dokument), Enfortumab vedotin D-790 (14 Dokumente), Pembrolizumab D-833 (1 Dokument), Durvalumab D-921 (1 Dokument), Tremelimumab D-923 (1 Dokument), Cabozantinib D-677 (1 Dokument), Pembrolizumab D-661 (1 Dokument), Avelumab D-646 (2 Dokumente), Pembrolizumab D-424 (1 Dokument).

In keinem der genannten Verfahren bzw. Dokumente sind Ergebnisse der Studie EV-303 dargestellt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
EV-303	ja	nein[e]	nein[e]	ja [53]	ja [58-60]	ja [56, 57]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
e: Der offizielle Sponsor der Studie ist Merck Sharp & Dohme LLC, Astellas ist als Kollaborateur an der Studie beteiligt und hat Studienmedikation zur Verfügung gestellt.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studien-design** <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
EV-303	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit MIBC, radikale Zystektomie	**Studienarme[a]:** • **Arm B** RC + PLND (N = 170) • **Arm C** EV + P + RC + PNLD (N = 174)	Ereignisgetriebene Studie **Beobachtungsdauer zum 1. Datenschnitt (ITT2-Population):** • Arm B: 20,4 Monate (Median), Spanne: 1,4 bis 52,6 Monate • Arm C: 17,1 Monate (Median); Spanne: 0,6 bis 53,7 Monate	Durchführung in 242 Studienzentren in 28 Ländern 2019 – noch offen (Studie laufend) **1. Interimsanalyse:** • Datenschnitt am 06. Juni 2025 • Database-Lock am 09. Juli 2025	**Primärer Endpunkt** EFS **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** • OS • DFS • pCR • pDS • EQ-5D VAS • FACT-Bl-Cys • BCI • Sicherheit

BCI: *Bladder Cancer Index*; DFS: Krankheitsfreies Überleben (*Disease-free Survival*); EFS: Ereignisfreies Überleben (*Event-free Survival*); EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen; FACT-Bl-Cys: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder-Cystectomy;* OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); P: Pembrolizumab; pCR: Pathologische Komplettremission (*Pathologic Complete Response*); PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*); VAS: Visuelle Analogskala

a: Ursprünglich war eine Randomisierung 1:1:1 in die Arme A, B und C geplant. Mit Amendment 8 wurde die Aufnahme in Arm A gestoppt und die Randomisierung erfolgte nur noch in die Arme B und C. Nur die Arme B und C aus Stufe 2 der Randomisierung sind für die Nutzenbewertung relevant.

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Alleinige Radikale Zystektomie (Arm B[a])**	**Enfortumab vedotin plus Pembrolizumab, perioperativ (Arm C[a])**	***gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera***
EV-303	Radikale Zystektomie (RC) inklusive pelviner Lymphknotenadenektomie Nach Ermessen des Prüfarztes und in Übereinstimmung gemäß Zulassung konnten Patienten in der adjuvanten Phase mit Nivolumab behandelt werden.	3 Zyklen Enfortumab vedotin (EV) + Pembrolizumab, präoperativ, gefolgt von RC + PLND, gefolgt von 6 Zyklen EV und 14 Zyklen Pembrolizumab postoperativ Dosierung von Pembrolizumab: 200 mg, intravenöse Infusion, an Tag 1 jedes Zyklus Dosierung von Enfortumab vedotin: 1,25 mg/kg, intravenöse Infusion, an Tag 1 und 8 jedes Zyklus Jeder Zyklus dauert 21 Tage.	Für die Gabe von Enfortumab vedotin und Pembrolizumab sind keine spezifischen Vorbehandlungen vorgeschrieben. Nicht-steroidale Prämedikation war nach Ermessen des Prüfarztes jedoch möglich. Alle Behandlungen, die der Prüfarzt als notwendig einschätzt, um das Wohlergehen des Patienten zu gewährleisten, und dem medizinischen Standard entsprechen, können in der Studie angewendet werden. Die Begleitmedikationen während der Studie werden dokumentiert. Standardmedikationen, die routinemäßig im Rahmen einer Operation angewendet werden (Anästhetika, Muskelrelaxantien, Flüssigkeitssubstitution, etc.) müssen nicht im eCRF dokumentiert werden.

a: Die Studie umfasst zusätzlich einen Studienarm (Arm A), in dem die perioperative Behandlung mit Pembrolizumab untersucht wird (siehe Abbildung 4-3). Dieser Studienarm ist für die Bewertung von Enfortumab vedotin nicht relevant und wird in den folgenden Beschreibungen nicht berücksichtigt.

EV: Enfortumab vedotin; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: Radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*)

EV-303 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, welche die perioperative Gabe von Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab und RC + PLND im Vergleich zur alleinigen RC + PLND bei Patienten mit MIBC untersucht.

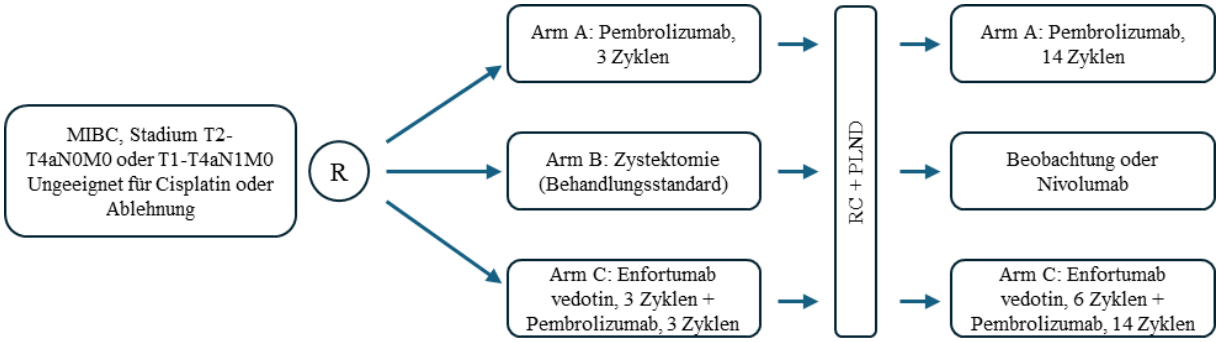


Abbildung 4-3: Design der Studie EV-303

Patienten konnten bei entsprechender Eignung und nach patientenindividueller Einschätzung des Prüfarztes neben beobachtendem Abwarten eine adjuvante Therapie mit Nivolumab erhalten.

Die Studienpopulation der Studie EV-303 umfasst erwachsene Patienten mit MIBC, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht geeignet sind oder eine solche Therapie ablehnen. Der aktuelle Therapiestandard für diese Patientenpopulation ist RC + PLND gefolgt von beobachtendem Abwarten oder Nivolumab (siehe Ausführungen in Modul 3.2) und stellt sowohl das Behandlungsschema im Kontrollarm (Arm B) als auch die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie dar (siehe Modul 3.1). Die Studie wurde als offene Studie konzipiert, da es sich beim MIBC um eine sehr aggressive Erkrankung handelt und eine Verzögerung der Operation durch eine neoadjuvante Placebo-Behandlung die Prognose der Patienten nachgewiesen verschlechtert [8, 9]. Eine solche Verzögerung wurde daher als nicht vertretbar eingestuft, wodurch die unterschiedlichen Behandlungsschemata in den Studienarmen (Therapiesequenz aus neoadjuvanter Therapie, Operation und adjuvanter Therapie im Vergleich zu einer alleinigen Operation) resultieren.

Das primäre Studienziel war der Vergleich des ereignisfreien Überlebens (EFS) zwischen dem Interventionsarm Arm C (im Folgenden „EV + P“) und dem Kontrollarm Arm B (im Folgenden „RC + PLND“).

Eine vollständige Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie EV-303 befindet sich in Anhang 4-E. Es war geplant, ungefähr 608 Patienten in die Studie einzuschließen. Die Randomisierung in drei Studienarme erfolgte gemäß Studienprotokoll in zwei Stufen:

- **Stufe 1:** Randomisierung in Arm A und B (Verhältnis 1:1); Arm A (Pembrolizumab perioperativ + RC + PLND) und Arm B

- **Stufe 2:** Randomisierung in Arme A, B und C in einem Verhältnis von 1:1:1. Studienarm C wurde mit Amendment 01 in die Studie aufgenommen, die Randomisierung erfolgte im Folgenden in die Arme A, B und C. Nach Amendment 08 wurde die Randomisierung in Arm A beendet. Alle weiteren Patienten wurden in die Studienarme B und C randomisiert.

Die in Stufe 2 in die Studienarme B und C randomisierten Patienten (= ITT2-Population) stellen die für die Nutzenbewertung von Enfortumab vedotin relevante Patientenpopulation dar.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den folgenden Faktoren:

- Tumorstadium (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1–4aN1)
- Cisplatin-Eignung (nicht Cisplatin-geeignet vs. Cisplatin-geeignet, aber Ablehnung)
- Geographische Region (USA vs. EU vs. MOW)

Einschluss der Patienten in die Studie EV-303

Zum Zeitpunkt des Screenings wurde eine Tumorprobe des Patienten, die über eine transurethrale Resektion oder Biopsie entnommen wurde, zum zentralen pathologischen Review eingeschickt, um die Tumorhistologie zu bestätigen und das Staging vorzunehmen (mindestens T2, bzw. T1 bei Patienten mit befallenem Lymphknoten). Das gleiche Gewebe wurde verwendet, um den PD-L1-Status zu bestimmen. Das Vorliegen des Tumorstadiums (T2 oder T1) wurde durch die zentrale pathologische Bewertung bestimmt, das Vorliegen von T3, T4, N0 und N4 im Rahmen der zentralen radiologischen Begutachtung. Bei allen Patienten wurde zur Baseline ein bildgebendes Verfahren angewendet (CT oder MRT von Brust/Bauch/Hüfte). Die Ergebnisse wurden vor der Randomisierung in Echtzeit durch das BICR bewertet, um zu bestätigen, dass der Patient die Einschlusskriterien erfüllte. Am Ende wurden 344 der gescreenten Patienten in die Studienarme B und C randomisiert (ITT2-Population) und zwar 170 in den EV+P-Arm und 174 in den Vergleichsarm. 167 bzw. 157 dieser Patienten wurden mit der zugewiesenen Studienmedikation behandelt (SAF2-Population).

Tabelle 4-17: Anzahl der Patienten pro Analysepopulation in der Studie EV-303

Bezeichnung der Population	**Studienarm**	
	EV + P	**RC + PLND**
ITT2	N = 170	N = 174
SAF2	N = 167	N = 157
Patienten, bei denen die Operation durchgeführt wurde	N = 149	N = 156
EV: Enfortumab vedotin; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: Radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*)		

Bei allen Patienten in der Studie war die Durchführung einer radikalen Zystektomie als Intervention geplant. Das während der Operation entnommene Gewebe wurde zur Bewertung des Ansprechens durch einen zentralen, verblindeten Pathologen untersucht.

Patientencharakteristika

In der folgenden Tabelle 4-18 sind demographische Charakteristika der bewertungsrelevanten ITT2-Population dargestellt. In Tabelle 4-19 sind anschließend Patientencharakteristika mit Bezug zum Gesundheitszustand (medizinische Faktoren) dargestellt.

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen, demographische Aspekte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; EV-303, ITT2-Population

Parameter und Charakteristika	EV + P (N=170)	RC + PLND (N=174)	Gesamt (N=344)
Geschlecht			
Männlich	137 (80,6 %)	131 (75,3 %)	268 (77,9 %)
Weiblich	33 (19,4 %)	43 (24,7 %)	76 (22,1 %)
Altersgruppe 1 (Jahre)			
< 65	29 (17,1 %)	29 (16,7 %)	58 (16,9 %)
≥ 65	141 (82,9 %)	145 (83,3 %)	286 (83,1 %)
Altersgruppe 2 (Jahre)			
< 65	29 (17,1 %)	29 (16,7 %)	58 (16,9 %)
≥ 65 und < 75	63 (37,1 %)	77 (44,3 %)	140 (40,7 %)
≥ 75 und < 85	74 (43,5 %)	63 (36,2 %)	137 (39,8 %)
≥ 85	4 (2,4 %)	5 (2,9 %)	9 (2,6 %)
Alter (Jahre)			
N	170	174	344
Mittelwert (SD)	72,08 (7,88)	71,56 (7,78)	71,82 (7,82)
Median	74,0	72,5	73,0
Q1–Q3	67,0–78,0	67,0–77,0	67,0–77,0
Min–Max	47,0–87,0	46,0–87,0	46,0–87,0
Ethnische Herkunft			
Amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	0	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Asiate	31 (18,3 %)	25 (14,6 %)	56 (16,5 %)
Schwarz oder Afroamerikaner	2 (1,2 %)	2 (1,2 %)	4 (1,2 %)
Mehrere	4 (2,4 %)	7 (4,1 %)	11 (3,2 %)
Weiß	132 (78,1 %)	136 (79,5 %)	268 (78,8 %)
Fehlend	1	3	4
Ethnizität			
Hispano- oder Lateinamerikaner	8 (4,8 %)	13 (7,8 %)	21 (6,3 %)
Kein Hispano- oder Lateinamerikaner	160 (95,2 %)	153 (92,2 %)	313 (93,7 %)
Fehlend	2	8	10
Region			
Vereinigte Staaten von Amerika	21 (12,4 %)	23 (13,2 %)	44 (12,8 %)
Europäische Union	78 (45,9 %)	77 (44,3 %)	155 (45,1 %)
Großteil der Welt	71 (41,8 %)	74 (42,5 %)	145 (42,2 %)

Parameter und Charakteristika	EV + P (N=170)	RC + PLND (N=174)	Gesamt (N=344)
Raucherstatus			
Nichtraucher	55 (32,4 %)	44 (25,3 %)	99 (28,8 %)
Ehemaliger Raucher	82 (48,2 %)	86 (49,4 %)	168 (48,8 %)
Gegenwärtiger Raucher	33 (19,4 %)	44 (25,3 %)	77 (22,4 %)
Gewichtsgruppe (kg)			
≤ 100	152 (89,4 %)	168 (96,6 %)	320 (93,0 %)
> 100	18 (10,6 %)	6 (3,4 %)	24 (7,0 %)
Gewicht (kg)			
N	170	174	344
Mittelwert (SD)	76,46 (18,08)	73,80 (15,64)	75,12 (16,91)
Median	75,0	72,0	73,7
Q1–Q3	63,7–88,0	63,0–83,4	63,6–85,2
Min–Max	38,0–140,0	36,0–142,2	36,0–142,2
Body Mass Index (BMI) (kg/m2)			
N	170	174	344
Mittelwert (SD)	25,90 (4,99)	25,66 (4,92)	25,78 (4,95)
Median	26,0	25,0	25,0
Q1–Q3	23,0–29,0	23,0–28,0	23,0–28,0
Min–Max	14,0–47,0	15,0–46,0	14,0–47,0
BMI-Gruppe (kg/m^2)			
< 25	68 (40,0%)	79 (45,4 %)	147 (42,7 %)
25–< 30	70 (41,2%)	62 (35,6 %)	132 (38,4 %)
≥ 30	32 (18,8%)	33 (19,0 %)	65 (18,9 %)

Min: Minimum; Max: Maximum; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Werten; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; RC: Radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*); SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*).
Hinweis: Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 der Studie in die Studienarme B und C randomisiert wurden.

Insgesamt ergeben sich aus den demographischen Charakteristika keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen:

In die Studie EV-303 wurden überwiegend männliche Patienten (77,9 %) eingeschlossen, sowie vorwiegend Patienten höheren Alters (Median 73 Jahre). Die Geschlechter- und Altersverteilung zwischen den beiden Studienarmen ist ausgeglichen.

Die ethnische Herkunft ist zwischen den Gruppen vergleichbar. Der überwiegende Teil der Studienpopulation ist weiß (78,8 %), der Anteil ist mit 78,1 % und 79,5 % in den beiden

Studienarmen nahezu identisch. 16,5 % der Studienteilnehmer sind Asiaten und nur 4,4 % haben eine weitere ethnische Herkunft. Der Anteil der asiatischen Patienten ist im EV+P-Arm mit 18,3 % etwas höher als im Kontrollarm, wo der Anteil 14,6 % beträgt. Der Unterschied wird als geringfügig eingestuft.

Der Anteil an Patienten, die in der Europäischen Union eingeschlossen wurden, war mit 45,9 % vs. 44,3 % in den beiden Studienarmen sehr ähnlich. Das Gleiche gilt für den Anteil in den Vereinigten Staaten (12,4 % vs. 13,2 %) und der Kategorie „Großteil der Welt“ (41,8 % vs. 42,5 %).

Im Kontrollarm sind mit 25,3 % etwas mehr aktive Raucher eingeschlossen als in der Interventionsgruppe (19,4 %). Der Unterschied wird als lediglich geringfügig eingestuft. In beiden Studienarmen lag der Anteil der ehemaligen Raucher bei knapp unter 50 %.

Auch in Bezug auf den Body-Mass-Index (BMI) liegen gut vergleichbare Patientenkollektive vor: Der mittlere BMI lag im EV + P-Arm bei 25,90 kg/m^2, im Kontrollarm bei 25,66 kg/m^2.

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen, Aspekte mit Bezug zum Gesundheitszustand/zur Erkrankung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; EV-303, ITT2-Population

Parameter und Charakteristika	EV + P (N=170)	RC + PLND (N=174)	Gesamt (N=344)
ECOG PS[a]			
0	102 (60,0 %)	95 (54,6 %)	197 (57,3 %)
1	47 (27,6 %)	53 (30,5 %)	100 (29,1 %)
2	21 (12,4 %)	26 (14,9 %)	47 (13,7 %)
PD-L1 Expression in CPS (Stratifizierungsfaktor)			
CPS ≥ 10	80 (47,9 %)	83 (48,0 %)	163 (47,9 %)
CPS < 10	87 (52,1 %)	90 (52,0 %)	177 (52,1 %)
Fehlend	3	1	4
Cisplatin-Status zur Baseline[b]			
Ungeeignet	140 (82,4 %)	142 (81,6 %)	282 (82,0 %)
Geeignet, aber Therapie wurde abgelehnt	30 (17,6 %)	32 (18,4 %)	62 (18,0 %)
Tumorstadium zur Baseline[b]			
T2N0	31 (18,2 %)	32 (18,4 %)	63 (18,3%)
T3/T4aN0	132 (77,6 %)	133 (76,4 %)	265 (77,0%)
T1-4aN1	7 (4,1 %)	9 (5,2 %)	16 (4,7%)
Tumorhistologie			
Urothelkarzinom	152 (89,4 %)	161 (92,5 %)	313 (91,0 %)
Urothelkarzinom mit glandulärer Differenzierung	6 (3,5 %)	3 (1,7 %)	9 (2,6 %)

Parameter und Charakteristika	EV + P (N=170)	RC + PLND (N=174)	Gesamt (N=344)
Urothelkarzinom mit plattenepithelialer Differenzierung	9 (5,3 %)	6 (3,4 %)	15 (4,4 %)
Urothelkarzinom mit gemischter Histologie	3 (1,8 %)	4 (2,3 %)	7 (2,0 %)
Nierenfunktion basierend auf der KrCL (ml/min)			
≥ 60	68 (40,0 %)	72 (41,4 %)	140 (40,7%)
≥ 30 und < 60	102 (60,0 %)	101 (58,0 %)	203 (59,0 %)
< 30	0	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
HbA1c-Kategorie (%)			
< 5,7	70 (42,2 %)	79 (46,7 %)	149 (44,5 %)
≥ 5,7 und < 6,5	68 (41,0 %)	69 (40,8 %)	137 (40,9 %)
≥ 6,5	28 (16,9 %)	21 (12,4 %)	49 (14,6 %)
Fehlend	4	5	9
HbA1c (%)			
N	166	169	335
Mittelwert (SD)	5,88 (0,70)	5,75 (0,61)	5,82 (0,66)
Median	5,8	5,7	5,7
Q1 – Q3	5,5–6,2	5,4–6,0	5,4–6,1
Min – Max	4,4–9,1	4,1–7,8	4,1–9,1
Zeit von der aktuellen Diagnose bis zur Randomisierung (Tage)			
N	170	174	344
Mittelwert (SD)	61,35 (34,89)	58,90 (24,58)	60,11 (30,10)
Median	57,0	57,5	57,0
Q1 – Q3	43,0–73,0	43,0–72,0	43,0–73,0
Min – Max	12,0–407,0	1,0–203,0	1,0–407,0

Parameter und Charakteristika	EV + P (N=170)	RC + PLND (N=174)	Gesamt (N=344)
CPS: *Combined Positive Score*; KrCL: Kreatinin-Clearance (*Creatinine Clearance*); ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; EV: Enfortumab vedotin; HbA1c: Hämoglobin A1c; Min: Minimum; Max: Maximum; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Werten; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; PS: *performance status*; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; RC: Radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*); SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*). a: Der ECOG PS wurde während des Screenings erhoben b: Angegeben sind die Anteile, die in den zugehörigen Studiendokumenten als „planned" bezeichnet sind. Dies bezieht sich auf die Angabe, die der Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierungsanforderung im System eingegeben hat (Cisplatin-Eignung und Tumorstatus waren Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung). Die Angaben sind deckungsgleich mit den Angaben, die für Subgruppenanalysen verwendet wurden. Für einzelne Patienten hat sich im Verlauf der Studie herausgestellt, dass die ursprüngliche Zuteilung fehlerhaft war, was im System nicht nachträglich korrigiert werden kann. Daher weichen die angegebenen Werte für diese beiden Merkmale im Studienbericht marginal ab. Hinweis: Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 der Studie in die Studienarme B und C randomisiert wurden.			

Auch in Bezug auf medizinische Faktoren zeigen die erhobenen Baseline-Charakteristika, dass in die beiden Studienarme vergleichbare Patientenkollektive randomisiert wurden:

In den beiden Behandlungsgruppen haben 60,0 % bzw. 54,6 % der Patienten einen ECOG PS von 0. 27,6 % bzw. 30,5 % der Patienten haben einen Wert von 1 und jeweils 12,4 % und 14,9 % einen Wert von 2. Die Anteilswerte sind somit in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, in Bezug auf den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten gibt es keine relevanten Unterschiede.

Bei ca. 90 % der Patienten liegt ein reines Urothelkarzinom vor: bei 89,4 % im EV+P-Arm und bei 92,5 % im Kontrollarm. In Bezug auf die Tumorhistologie sind die Patientengruppen homogen. Bei ungefähr drei Viertel der Patienten (77,6 % vs. 76,4 %) wurde das Tumorstadium als T3/T4aN0 klassifiziert.

In der Studie EV-303 hatten ca. 60 % der Patienten (nahezu gleichverteilt zwischen den Studienarmen) eine Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min. Der mittlere HbA1c-Wert zur Baseline ist mit jeweils 5,88 % und 5,75 % zwischen den Gruppen ebenfalls vergleichbar.

In beiden Patientengruppe lagen vom Zeitpunkt der Diagnose bis zur Randomisierung im Mittel ca. 60 Tage (61,35 vs. 58,90 Tage).

Insgesamt zeichnen sich die eingeschlossenen Patienten durch ein hohes Lebensalter aus, sowie durch einen hohen Anteil an Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion. Mit über 40 % an Patienten mit einem ECOG PS > 0 ist ein relevanter Anteil der Patienten durch ihre Symptome in ihrem täglichen Leben eingeschränkt. Es handelt sich um ein vulnerables Patientenkollektiv.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer

enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für das vorliegende Dossier wurde die Studie EV-303 als einzige bewertungsrelevante Studie identifiziert, eine Diskussion von Unterschieden zwischen mehreren eingeschlossenen Studien entfällt somit.

Datenschnitt, Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Im vorliegenden Dossier sind die Ergebnisse der 1. Interimsanalyse dargestellt. Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 20,4 Monaten für den Interventionsarm und 17,1 Monaten im Kontrollarm. Durch die unterschiedlichen Behandlungskonzepte in den Studienarmen sowie durch die unterschiedliche Wirksamkeit der eingesetzten Therapien ergeben sich endpunktbezogen verschiedene Beobachtungsdauern, die in der folgenden Tabelle 4-20 dargestellt sind.

Tabelle 4-20: Endpunktbezogene Angabe der Beobachtungsdauer (Monate)

Kategorie	Endpunkt	EV + P		RC + PLND	
		Mittelwert	Median Spanne	Mittelwert	Median Spanne
Mortalität	OS	24,1 (13,92)	19,9 1–52	20,4 (13,56)	16,6 0–53
Morbidität	EFS	19,7 (13,64)	15,5 0–49	14,1 (12,26)	11,4 0–53
	DFS	18,8 (12,47)	3,8 1–44	14,7 (11,99)	11,2 0–51

Kategorie	Endpunkt	EV + P		RC + PLND	
		Mittelwert	Median Spanne	Mittelwert	Median Spanne
	pCR	5,2 (8,04)	2,8 0–52	4,5 (9,32)	1,1 0–49
	EQ-5D VAS	14,1 (9,05)	14,3 0–29	10,1 (8,59)	8,8 0–26
Lebensqualität, patienten-berichtete Morbidität	FACT-Bl-Cys	14,1 (9,06)	14,3 0–29	10,1 (8,61)	8,8 0–26
	BCI	14,1 (9,05)	14,3 0–29	10,1 (8,47)	8,8 0–26
Sicherheit/ Verträglichkeit	UE (jegliche)	8,6 (5,23)	7,3 1–21	1,0 (0,08)	1,0 0–1
	SUE	10,2 (5,15)	9,0 1–23	2,9 (0,42)	3,0 0–3

BCI: *Bladder Cancer Index*; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; DFS: Krankheitsfreies Überleben (*Disease-free Survival*); EFS: Ereignisfreies Überleben (*Event-free Survival*); EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen; EV: Enfortumab vedotin; FACT-Bl-Cys: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder-Cystectomy*; OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); P: Pembrolizumab; pCR: Pathologische Komplettremission (*Pathologic Complete Response*); PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse VAS: Visuelle Analogskala

Die geplante Behandlungsdauer mit Enfortumab vedotin betrug über den Verlauf der Studie EV-303 18 Dosen in 9 Zyklen in Behandlungsarm C. Davon waren 3 Behandlungszyklen in der neoadjuvanten Phase (jeweils an Tag 1 und Tag 8 des Zyklus) und 6 Behandlungszyklen in der adjuvanten Phase (ebenfalls an Tag 1 und Tag 8). Die Gabe von Enfortumab vedotin musste in einem Abstand von 7 Tagen in jedem Zyklus erfolgen, und zwar mit einer geplanten Dosis von 1,25 mg/kg (bis zu einer Maximaldosis von 125 mg). Pembrolizumab wurde in Behandlungsarm C in insgesamt 17 Dosen über ca. 1 Jahr gegeben, inklusive 3 Zyklen in der neoadjuvanten Phase (parallel zur Gabe von Enfortumab vedotin) und 14 Zyklen in der adjuvanten Phase (6 davon zusammen mit Enfortumab vedotin). Die Pembrolizumab-Dosis betrug 200 mg pro Gabe.

Bei der Gabe von Enfortumab vedotin und Pembrolizumab ist keine Prämedikation erforderlich. Dosisanpassungen und -unterbrechungen als Reaktion auf behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse waren in der Studie erlaubt, sofern diese angezeigt waren, um den Patienten zu ermöglichen, weiter mit der Studienmedikation behandelt zu werden.

Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn bei dem Patienten unerwünschte Ereignisse oder eine zusätzliche Erkrankung auftraten, die einer weiteren Behandlung entgegenstanden. Die Behandlung wurde ebenfalls nicht fortgeführt, wenn der Prüfarzt entschied, den Patienten aus der Studie herauszunehmen, der Patient seine Einverständniserklärung zurückzog, eine Patientin schwanger wurde, der Patient keine ausreichende Compliance mit Studienmedikation

oder -prozedur aufwies oder die maximale Anzahl an Behandlungszyklen erreicht war. Wenn bei Patienten im Interventionsarm eine inakzeptable Toxizität auftrat, die ausschließlich auf die Behandlung mit Pembrolizumab zurückzuführen war, konnte die Behandlung mit Enfortumab vedotin fortgesetzt werden, bis die geplante Anzahl von 9 Zyklen erreicht war oder ein anderer im Protokoll definierter Grund für einen Abbruch der Studienmedikation vorlag. Gleichermaßen konnte die Behandlung mit Pembrolizumab bis zur maximalen Zyklenzahl oder einem anderen Abbruchgrund fortgesetzt werden, wenn ein unzumutbares unerwünschtes Ereignis auftrat, welches ausschließlich auf Enfortumab vedotin zurückzuführen war. Eine Dosisanpassung, -unterbrechung oder ein Absetzen der Studienmedikation war somit für jede aktive Komponente der Kombinationsbehandlung separat möglich.

Studienteilnehmer in Arm C erhielten drei vollständige Zyklen mit Enfortumab vedotin + Pembrolizumab gefolgt von einer Bildgebung, die innerhalb eines Zeitraums von 5 Wochen vor der Zystektomie durchgeführt werden sollte, um auszuschließen, dass eine Krankheitsprogression eingetreten war, die eine kurativ intendierte Operation ausschließen würde. Patienten, die in der Bildgebung keine Fernmetastasen aufweisen, wurden in Woche 12 (84 Tage ± 7 Tage nach Randomisierung) dem Eingriff unterzogen. Eine Abweichung von diesem Zeitrahmen war möglich, wenn die Operation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses verschoben werden musste. Eine Verschiebung aus einem anderen Grund erforderte die Konsultation des Sponsors.

Studienteilnehmer in Arm B bekamen vor der Operation keine systemische Therapie, die Operation sollte innerhalb von 8 Wochen nach der Randomisierung stattfinden. In Fällen, in denen mehr als 5 Wochen zwischen der Bildgebung zum Screening-Zeitpunkt und dem angesetzten Operationsdatum vergangen waren, musste erneut eine Bildgebung durchgeführt werden. Patienten in Arm B konnten ebenfalls außerhalb des geplanten Zeitrahmens operiert werden, wenn es aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zu einer Verspätung kam. Eine Verschiebung aus einem anderen Grund erforderte auch bei diesen Patienten die Konsultation des Sponsors.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Kontrollarm

Die festgelegte zVT ist ein Therapieschema bestehend aus beobachtendem Abwarten oder Nivolumab. Die deutsche S3-Leitlinie gibt für die Nachsorgeuntersuchung von MIBC-Patienten nach radikaler Zystektomie die folgenden Ziele an [9]:

- Früherkennung von Tumorrezidiven
- Metabolische Veränderungen
- Funktionelle Störungen
- Psychoonkologisch-sozialer Status

In der Studie EV-303 wurden die Patienten im Kontrollarm engmaschig und gezielt zur Erfassung von Rezidiven beobachtet. In den ersten 2 Jahren nach RC erfolgt die Bildgebung

alle 3 Monate und damit häufiger als in der S3-Leitlinie angegeben (6-Monatsintervalle) [9]. Für die Bewertung des primären Endpunkts EFS sind die kürzeren Intervalle sinnvoll und werden als adäquate Umsetzung des beobachtenden Abwartens eingestuft. Ab Jahr 3 nach der Operation wird das Intervall auf 6 Monate verlängert.

Die weiteren Untersuchungen in der Studie umfassen eine gezielte körperliche Untersuchung, eine Erfassung des ECOG PS, sowie – für die Patienten mit beobachtendem Abwarten – auch Zystoskopie und Urinzytologie. In den Jahren 1 und 2 nach der Operation wurden in der Studie EV-303 auch die patientenberichteten Endpunkte EQ-5D VAS, FACT-Bl-Cys und BCI weiter erhoben, welche auch die Erfassung des psychoonkologisch-sozialen Status mit abdecken.

Studienteilnehmer in Arm B mit einem hohen Rezidivrisiko nach RC + PLND konnten gemäß Zulassung eine adjuvante Behandlung mit Nivolumab erhalten, sofern nach Einschätzung des Prüfarztes eine Behandlung für den individuellen Patienten sinnvoll war. 29 Patienten im Kontrollarm (entsprechend 16,7 %) wurden adjuvant mit Nivolumab behandelt. Die zulassungskonforme Anwendung von Nivolumab entspricht einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die nach Protokoll vorgesehenen Termine zur Bildgebung mussten auch nach Beginn einer Nivolumab-Behandlung fortgesetzt werden.

Folgetherapien

Für den Zeitraum nach Eintreten eines Rezidivs war im Studienprotokoll der Studie EV-303 keine studienspezifische Intervention definiert. Dementsprechend wurden die Patienten in den Behandlungszentren gemäß ihrer individuellen Situation behandelt. Die eingesetzten Folgetherapien wurden dokumentiert. In den folgenden Übersichten Tabelle 4-21 (insgesamt) und Tabelle 4-22 (erste Folgetherapie) sind die eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien dargestellt.

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der eingesetzten onkologischen Folgetherapien in EV-303, ITT2-Population

Therapeutische Gruppe Therapie	**EV + P** **(N=170)**	**RC + PLND** **(N=174)**
Patienten mit mindestens einer onkologischen Folgetherapie	24 (14,1 %)	66 (37,9 %)
Patienten, bei denen die Operation nicht durchgeführt wurde	9 (5,3 %)	7 (4,0 %)
Anti-PD-1 plus Chemotherapie	0	1 (0,6 %)
Anti-PD-1/PD-L1	2 (1,2 %)	0
Chemotherapie	5 (2,9 %)	5 (2,9 %)
Andere	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Strahlentherapie	6 (3,5 %)	4 (2,3 %)

Therapeutische Gruppe Therapie	**EV + P** **(N=170)**	**RC + PLND** **(N=174)**
Patienten, bei denen die Operation durchgeführt wurde	15 (8,8 %)	59 (33,9 %)
Rezidiv/Metastatische Erkrankung	8 (4,7 %)	46 (26,4 %)
Anti-PD-1/PD-L1	1 (0,6 %)	21 (12,1 %)
Atezolizumab	0	3 (1,7 %)
Avelumab	0	9 (5,2 %)
Nivolumab	0	1 (0,6 %)
Pembrolizumab	1 (0,6 %)	8 (4,6 %)
Chemotherapie	5 (2,9 %)	34 (19,5 %)
EV	0	9 (5,2 %)
EV plus Pembrolizumab	0	1 (0,6 %)
Andere	0	3 (1,7 %)
Strahlentherapie	2 (1,2 %)	11 (6,3 %)

EV: Enfortumab vedotin; N: Patientenzahl; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: Radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*)

Hinweis: Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 der Studie in die Studienarme B und C randomisiert wurden.
Nivolumab in der Adjuvanz wurde als Studienmedikation und nicht als Folgetherapie gewertet.

Tabelle 4-22: Dokumentation der ersten onkologischen Folgetherapie, Studie EV-303, ITT2-Population

Therapeutische Gruppe Therapie	**EV + P** **(N=170)**	**RC + PLND** **(N=174)**
Patienten mit mindestens einer ersten onkologischen Folgetherapie	24 (14,1 %)	66 (37,9 %)
Patienten, bei denen die Operation nicht durchgeführt wurde	9 (5,3 %)	7 (4,0 %)
Anti-PD-1 plus Chemotherapie	0	1 (0,6 %)
Anti-PD-1/PD-L1	2 (1,2 %)	0
Chemotherapie	5 (2,9 %)	4 (2,3 %)
Andere	0	1 (0,6 %)
Strahlentherapie	4 (2,4 %)	2 (1,1 %)
Patienten, bei denen die Operation durchgeführt wurde	15 (8,8 %)	59 (33,9 %)
Rekurrente/Metastatische Erkrankung	8 (4,7 %)	39 (22,4 %)
Anti-PD-1/PD-L1	1 (0,6 %)	3 (1,7 %)
Atezolizumab	0	1 (0,6 %)
Pembrolizumab	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)

Therapeutische Gruppe Therapie	**EV + P** **(N=170)**	**RC + PLND** **(N=174)**
Chemotherapie	5 (2,9 %)	29 (16,7 %)
EV	0	1 (0,6 %)
EV plus Pembrolizumab	0	1 (0,6 %)
Andere	0	1 (0,6 %)
Strahlentherapie	2 (1,2 %)	4 (2,3 %)

EV: Enfortumab vedotin; N: Patientenzahl; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: Radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*)

Hinweis: Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 der Studie in die Studienarme B und C randomisiert wurden.
Nivolumab in der Adjuvanz wurde als Studienmedikation und nicht als Folgetherapie gewertet.

Einordnung der eingesetzten Folgetherapien

Das langfristige Ziel der perioperativen Behandlung mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab ist eine Heilung der Patienten. Dementsprechend ist das EFS der primäre Endpunkt der Studie EV-303 und der wichtigste Endpunkt zur Bewertung der Wirksamkeit in diesem therapeutischen Setting [61]. Die weitere Behandlung der Patienten, wenn ein Ereignis – z. B. ein Rezidiv – eingetreten ist, ist von der medizinischen Fragestellung der Studie nicht mehr umfasst. Folgetherapien konnten patientenindividuell und abhängig vom Therapieerfolg, ärztlichem Ermessen und lokaler Verfügbarkeit gegeben werden.

Insgesamt bekamen 24 Patienten (14,1 %) im EV+P-Arm und 66 Patienten (37,9 %) im Kontrollarm bis zum Datenschnitt eine onkologische Folgetherapie. Der beobachtete Unterschied (höherer Anteil an Folgetherapien im Kontrollarm) ist in guter Übereinstimmung mit dem deutlich höheren Anteil an Patienten mit EFS-Ereignissen (insbesondere Rezidiven) im Kontrollarm. Patientenindividuell kann die adäquate weitere Behandlung eine erneute Operation, eine Strahlentherapie, eine medikamentöse Therapie oder keine Therapie sein [62].

Im Rahmen der Erhebung des Endpunkts EFS (siehe Tabelle 4-34) wurde bei 25 Patienten im EV+P-Arm und bei 60 Patienten im Kontrollarm ein Ereignis dokumentiert, das als Rezidiv bzw. Progression der Erkrankung gewertet werden kann und gleichzeitig eine weitere Behandlung ermöglicht (nicht „Tod“). Nicht alle Patienten mit Folgetherapie erhielten diese Folgetherapie für das berichtete Progressionsereignis, da im Kontrollarm mehr Patienten eine erste onkologische Folgetherapie bekamen als Patienten mit Progressionsereignissen berichtet wurden. Für Patienten, bei denen die Operation durchgeführt wurde, ist daher für die Therapiesituation „Rezidiv/metastasierte Erkrankung“ die Folgetherapie in Tabelle 4-21 und Tabelle 4-22 separat ausgewiesen. Von den Patienten mit Operation hatten 18 bzw. 57 Patienten ein Ereignis (nicht „Tod“) und 8 Patienten im EV+P-Arm (entsprechend 44,4 % (8/18)) und 39 Patienten im Kontrollarm (68,4 % (39/57)) dieser Patienten erhielten eine antineoplastische Folgetherapie.

Im deutschen Versorgungsalltag werden ca. 40 % der Patienten im metastasierten Stadium mit einer systemischen antineoplastischen Therapie behandelt:

- In der Nutzenbewertung von Nivolumab als Erstlinientherapie im metastasierten Stadium quantifiziert der Hersteller den Anteil der Patienten, die in diesem Stadium eine systemische Erstlinientherapie bekommen, mit 38,8 %–45,7 % [63].

- Eine deutsche Studie mit Daten von 2015–2019 zeigte, dass nur ca. 40 % der Patienten im fortgeschrittenen Stadium eine systemische Therapie erhielten [64].

Insgesamt liegt der Anteil der Patienten mit antineoplastischer Folgetherapie in beiden Studienarmen in einem im Vergleich zur Versorgung erwartbaren Bereich oder sogar darüber.

Von den Patienten, die nach Rezidiv/Metastasierung eine antineoplastische Therapie erhielten, kamen Immuncheckpoint-Inhibitoren, Chemotherapie, Enfortumab vedotin (mit und ohne Pembrolizumab) und Strahlentherapie zum Einsatz. Am häufigsten wurde eine Chemotherapie eingesetzt (bei 5 von 8, d. h. 62,5 % der Therapien im Interventionsarm und bei 29 von 39, d. h. 74,4 % der Therapien im Kontrollarm), gefolgt von Immuncheckpoint-Inhibitoren (1 von 8 (12,5 %) vs. 3 von 39 (7,7 %)). Die Anteilswerte sind in guter Übereinstimmung mit der Versorgung in Deutschland, wobei analog vornehmlich Chemotherapien zum Einsatz kommen [65]. Immuncheckpoint-Inhibitoren stehen in der Häufigkeit der im metastasierten Stadium verordneten Wirkstoffe insgesamt an zweiter Stelle [65].

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation der Studie EV-303 entspricht hinsichtlich der demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Zielpopulation in Deutschland.

Beim Harnblasenkarzinom liegen geschlechts- und altersspezifischen Unterschiede vor (s. auch Ausführungen in Modul 3.2.4), die durch die eingeschlossene Patientenpopulation gut repräsentiert sind. Eine Datenbankabfrage beim ZfKD ergibt (basierend auf der 5-Jahres-Prävalenz) an den Patienten mit Harnblasenkarzinom in Deutschland für das Jahr 2023 einen Anteil der männlichen Patienten von 76,2 % [66], in der Studie EV-303 beträgt der Anteil der Männer 77,9 % und ist somit vergleichbar. In der Studienpopulation sind 83,1 % der Patienten über 65 Jahre alt, der entsprechende Anteil in derselben Stichprobe, welche für die Geschlechterverteilung herangezogen wurde, beträgt 77,8 % [66] und liegt damit ebenfalls in einer vergleichbaren Größenordnung.

Es wird berichtet, dass sich die Inzidenz und die Prävalenz des Harnblasenkarzinoms global unterscheiden [67]. Es wird vermutet, dass diese regionalen Unterschiede in der Inzidenz maßgeblich mit einer unterschiedlichen Exposition gegenüber Risikofaktoren zusammenhängt, vor allem mit Unterschieden im Tabakkonsum [68]. In Deutschland sind mit Stand 23. März 2023 18,9 % der Personen in einem Alter ab 15 Jahren Raucher und 81,1 % Nichtraucher (20,5 % ehemalige Raucher und 60,6 % Personen, die nie geraucht haben) [69]. Damit ist der Anteil an Rauchern (22,4 %) und vor allem ehemaligen Rauchern (48,8 %) in der

Studienpopulation höher als in der deutschen Bevölkerung, was vor dem Hintergrund, dass dies einen wesentlichen Risikofaktor für die Erkrankung darstellt, plausibel ist.

Für 78,8 % der Patienten in der Studie EV-303 ist die ethnische Herkunft als „weiß“ kategorisiert, so dass eine gute Übereinstimmung mit der deutschen Bevölkerung angenommen wird.

Fast die Hälfte der Patienten (45,1 %) wurde in europäischen Studienzentren eingeschlossen, weitere 12,8 % in Zentren in den USA, d. h. diese beiden Regionen decken 57,1 % der Studienpopulation ab. Ferner entspricht die im Kontrollarm der Studie EV-303 angewendete Behandlung dem aktuellen Behandlungsstandard für Patienten mit resezierbarem MIBC. Der Therapiestandard ist eine radikale Zystektomie inklusive Lymphknotenadenektomie, welche in beiden Therapiearmen durchgeführt wird. Für Patienten der Zielpopulation, d. h. für Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen, ist nach der Operation beobachtendes Abwarten die empfohlene Therapie. Für Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko nach Entfernung der Harnblase sowie einer PD-L1-Expression ≥ 1 % kommt gemäß Zulassung im Jahr 2022 auch Nivolumab als adjuvante Therapie in Betracht. Nach einem Amendment im Jahr 2022 ist eine Behandlung mit Nivolumab nach Einschätzung des Prüfarztes und gemäß Zulassung auch in der Studie EV-303 möglich gewesen. Diese Umsetzung im Studienprotokoll bildet das Vorgehen in der therapeutischen Praxis optimal ab.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse des rekrutierten Patientenkollektivs der Studie EV-303 auf den deutschen Versorgungskontext als übertragbar anzusehen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
EV-303	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie EV-303 ist eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgt durch ein Computer-gesteuertes Interactive-Voice Response System (IVRS) und Berücksichtigung von Cisplatin-Eignung, Tumorstadium und geographischer Region als Stratifizierungsfaktoren. Das Vorgehen ist adäquat.

Im Studienbericht und in der Publikation gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die primäre Analyse beruht auf der ITT2-Population, d. h. die Patienten werden in dem Studienarm ausgewertet, in den sie randomisiert wurden. Darüber hinaus wurden auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Die Studie ist eine offene Studie, d. h. Patient und Behandler sind in Bezug auf die Behandlung nicht verblindet. Trotz der unverblindeten Zuteilung findet die zentrale Bewertung der pathologischen Ergebnisse und der Bildgebung durch unabhängige Pathologen und Radiologen statt, die keine Kenntnis der Behandlungszuteilung hatten. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei den Behandlern wie auch bei den Patienten wird daher nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt, da die Endpunkterhebung und -bewertung nicht für jeden Endpunkt in gleichem Maße von dem offenen Studiendesign beeinflusst werden.

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie

dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mortalität und Morbidität

Studie	Mortalität	Morbidität			
	OS	**EFS**	**DFS**	**pCR**	**EQ-5D VAS**
EV-303	ja	ja	ja	ja	ja

DFS: Krankheitsfreies Überleben (*Disease-free Survival*); EFS: Ereignisfreies Überleben (*Event-free Survival*); EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen; OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); pCR: Pathologische Komplettremission (*Pathologic Complete Response*); VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit/Sicherheit

Studie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Sicherheit/Verträglichkeit			
	FACT-Bl-Cys	**BCI**	**Gesamtrate UE**	**Schwere UE**	**SUE**	**UE, die zum Therapieabbruch führten**
EV-303	ja	ja	ja	ja	ja	ja

BCI: *Bladder Cancer Index*; FACT-Bl-Cys: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder-Cystectomy*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse

- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung

nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).

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

   – UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
   – Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
   – zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie Mortalität

4.3.1.3.1.1.1 Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
EV-303	**Definition** Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund. **Erhebung** Der Überlebensstatus wurde über den gesamten Studienverlauf erfasst. Gemäß Studienprotokoll konnte der Sponsor jederzeit verlangen, dass die Patienten im Verlauf der Studie zur Erfassung des Überlebensstatus kontaktiert wurden. **Zensierung** Die Patienten wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem sie bekannterweise am Leben waren, zensiert. **Auswertung** • Das OS wurde durch eine Ereigniszeitanalyse analysiert (deskriptive Auswertung nach Kaplan-Meier-Methode, HR über stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell). Der p-Wert wurde über einen stratifizierten Log-Rank-Test geschätzt. • Nebem dem HR samt 95%-Konfidenzintervall und Log-Rank p-Wert umfasst die Darstellung das mediane OS (inklusive 95 %-Konfidenzintervall), sowie die absolute Differenz im medianen OS (falls verfügbar) sowie die Überlebensraten zu bestimmten Zeitpunkten (6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 Monate) und die entsprechenden 95%-KI.
HR: Hazard Ratio; OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*)	

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-303	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie EV-303 handelt es sich um eine Phase-III-Zulassungsstudie mit hoher Aussagesicherheit. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die prädefinierten Endpunkte sind vollumfänglich im Studienbericht enthalten, es liegen somit keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (Abschnitt 4.3.1.2.2).

In der Studie waren weder die Patienten noch der behandelnde Arzt in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Ein relevanter Einfluss dieser Tatsache auf das Überleben der Patienten wird ausgeschlossen. Der Endpunkt lässt sich objektiv und unverzerrt erheben. Dementsprechend wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunkteebene für das Gesamtüberleben als „niedrig“ eingestuft.

Die in der Studie EV-303 eingesetzten Folgetherapien sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt und werden dort im Detail diskutiert. Zusammenfassend ergibt sich aus den dokumentierten Daten das folgende Bild:

- Der Anteil an Patienten mit einer Folgetherapie nach Auftreten eines Rezidivs ist in beiden Studienarmen hoch und entspricht sowohl den Anteilswerten jüngerer anderer klinischer Studien im Anwendungsgebiet MIBC als auch dem deutschen Versorgungskontext [70-72].

- Die Bandbreite eingesetzter Therapien entspricht in hinreichender Näherung den Therapien, die man auch in der Versorgung erwarten würde [70].

Fazit: Die Bewertung der in der Studie EV-303 eingesetzten Folgetherapien bildet den deutschen Versorgungskontext ab und hat keinen relevanten Einfluss auf das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Mortalität.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**EV + P (N = 170)**		**RC + PLND (N = 174)**		**EV + P vs. RC + PLND**
	Patienten mit Ereignis, n (%)	**Median in Monaten [95%-KI][a]**	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**Median in Monaten [95%-KI][a]**	**Hazard Ratio[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
ITT2-Population					
EV-303	38 (22,4%)	Nicht erreicht [NC; NC]	68 (39,1%)	41,72 [31,84; NC]	0,498 [0,334; 0,741] **p = 0,0004**

a: KI berechnet über die Brookmeyer-Crowley Methode.

b: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell

c: p-Wert erhalten aus einem stratifizierten Log-Rank-Test

Stratifizierungsfaktor ist das Tumorstadium (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1-4aN1).

Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 der Studie in die Studienarme B und C randomisiert wurden.

EV: Enfortumab vedotin; ITT: *Intention-to-Treat*; KI: Konfidenzintervall; NC: nicht berechnet (*Not Calculated)*; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*)

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war das mediane Überleben im EV+P-Arm noch nicht erreicht, im Kontrollarm lag es bei 41,7 Monaten. 38 Patienten im Interventions- und 68 Patienten im Kontrollarm waren verstorben. Die Kaplan-Meier-Schätzer der Wahrscheinlichkeiten, zu einem bestimmten Zeitpunkt am Leben zu sein, waren im Interventionsarm zu jedem Zeitpunkt höher als im Kontrollarm (Tabelle 4-29 und Abbildung 4-4). Der Anteil an überlebenden Patienten war bereits nach 12 Monaten mit 86,5 % gegenüber 75,7 % deutlich unterschiedlich und lag nach 3 Jahren bei 74,7 % im EV+P-Arm gegenüber 56,2 % im Kontrollarm. Aus den beobachteten Daten ergibt sich durch die perioperative Behandlung mit Enfortumab vedotin + Pembrolizumab eine Reduktion des Sterberisikos um 50 %, ausgedrückt über ein statistisch signifikantes HR von 0,50 [0,33; 0,74], p = 0,0004.

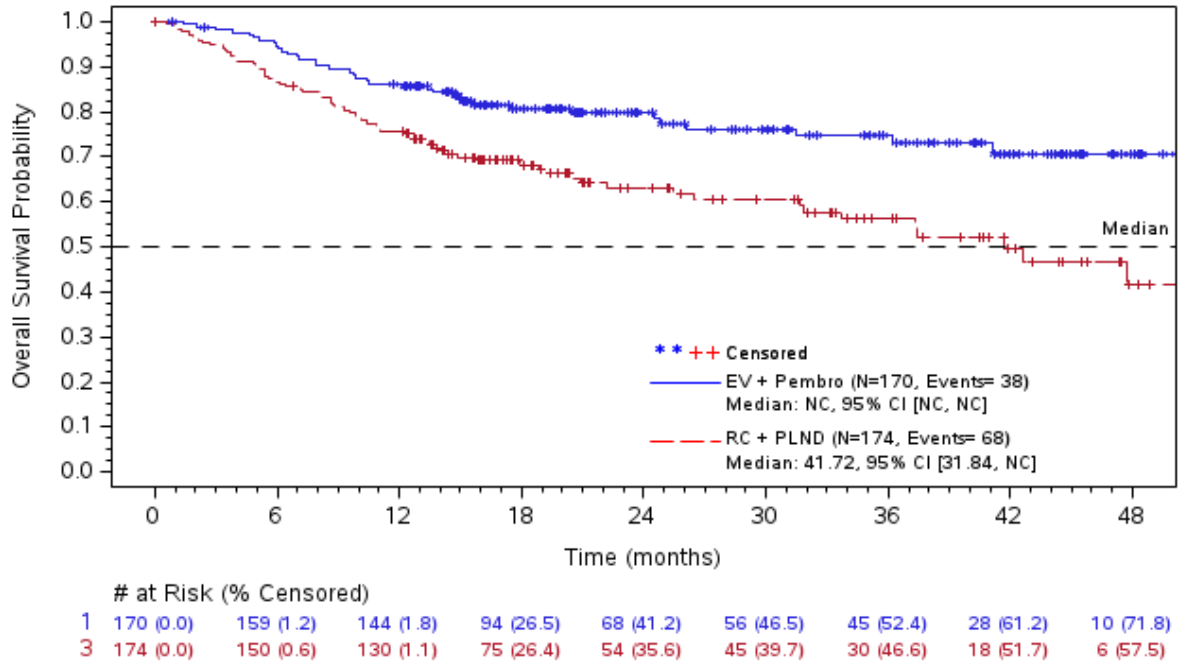


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“, Kaplan-Meier-Schätzer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	EV + P (N = 170)	**RC + PLND (N = 174)**
ITT2-Population		
Patienten unter Risiko	170 (100,0 %)	174 (100,0 %)
Patienten mit Ereignis	38 (22,4 %)	68 (39,1 %)
Zensierte Patienten	132 (77,6 %)	106 (60,9 %)
Wahrscheinlichkeit, zu überleben[a] sowie 95%-KI[b] zum genannten Zeitpunkt		
Monat 6	94,65 [89,97; 97,18]	86,71 [80,67; 90,96]
Monat 12	86,32 [80,13; 90,69]	75,66 [68,53; 81,39]
Monat 18	80,72 [73,65; 86,06]	68,26 [60,52; 74,81]
Monat 24	79,74 [72,46; 85,29]	63,12 [54,65; 70,44]
Monat 30	76,11 [67,87; 82,51]	60,62 [51,76; 68,35]
Monat 36	74,65 [65,98; 81,42]	56,15 [46,54; 64,69]
Monat 42	70,78 [60,69; 78,73]	49,53 [38,41; 59,70]
Monat 48	70,78 [60,69; 78,73]	41,44 [27,43; 54,88]

	EV + P (N = 170)	RC + PLND (N = 174)
a: Mit der Kaplan-Meier Methode geschätzt b: Berechnet unter Verwendung der log-log-Transformation nach Kalbfleisch, Prentice und Greenwood (Formel zur Berechnung des Standardfehlers eines Überlebensschätzers) Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 der Studie in die Studienarme B und C randomisiert wurden. EV: Enfortumab vedotin; ITT: *Intention-to-Treat*; KI: Konfidenzintervall; NC: nicht berechnet (*Not Calculated*); P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*)		

Für das Gesamtüberleben waren zwei Sensitivitätsanalysen präspezifiziert, eine Analyse unter Berücksichtigung des PD-L1-Status als zusätzliche Kovariable im Modell sowie eine unstratifizierte Analyse. Beide Analysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse, d. h. die Effektschätzer inklusive 95%-KI sind vergleichbar und zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung mit Enfortumab vedotin + Pembrolizumab [53].

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da lediglich eine einzige bewertungsrelevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann insgesamt von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Auf Endpunktebene liegen keine zusätzlichen Aspekte vor, die diese Übertragbarkeit infrage stellen.

4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Endpunkt „Ereignisfreies Überleben (EFS)“ – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-30: Operationalisierung von EFS

Studie	Operationalisierung
EV-303	**Definition** In der Studie EV-303 wurde die Wirksamkeit der Behandlung maßgeblich anhand des primären Endpunkts EFS erhoben. Das EFS wurde laut Studienprotokoll definiert als die Zeitdauer von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer der folgenden Ereignisse: • Radiographische Krankheitsprogression, die eine definitive (kurative) Operation ausschließt, bewertet durch einen verblindeten, unabhängigen zentralen Review (*Blinded Independent Central Review*, BICR) vor RC + PLND. • Nichtdurchführung der Operation bei Patienten mit residualer muskelinvasiver und radiographischer Erkrankung (eine Bestätigung durch eine Biopsie ist erforderlich). • Makroskopisch sichtbare Resterkrankung, die zum Zeitpunkt der Operation zurückgeblieben ist (Chirurg kann aufgrund eines nicht-resezierbaren Tumors oder einer neu entdeckten metastasierten Erkrankung keine kurative Operation durchführen). • Lokales oder Fernrezidiv nach RC + PLND, bewertet mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) durch BICR oder Biopsie. Wenn eine Biopsie unter Wahrung der Sicherheit des Studienteilnehmers nicht möglich ist, werden CT/MRT als ausreichend befunden. • Tod jeglicher Ursache. **Erhebung** CT/MRT-Untersuchungen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Studie durchgeführt: • Arm C (EV + P): – Screening – Präoperativ (ca. 2 Wochen vor, aber ≤ 5 Wochen vor dem Eingriff) – Postoperatives Follow-up (ca. 6 Wochen nach dem Eingriff) – Im Anschluss: alle 12 Wochen in Jahr 1 und 2, alle 24 Wochen in Jahr 3 und später • Arm B (RC + PLND): – Screening (≤ 6 Wochen vor Randomisierung) – Postoperatives Follow-up (ca. 6 Wochen nach dem Eingriff) – Alle 12 Wochen in Jahr 1 und 2 nach der Operation, alle 24 Wochen in Jahr 3 und später Der Überlebensstatus wurde über den gesamten Verlauf der Studie beobachtet. **Zensierung** Die primäre Analyse des Endpunktes EFS ist eine Ereigniszeitanalyse basierend auf den durch das BICR eingeschätzten Ereignissen. Für die primäre Zensierungsregel (Hauptanalyse) sowie

für alternative Zensierungsanalysen als Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitte 4.2.5.2.3 und 4.2.5.4.

Auswertung

Hauptanalyse

Die primäre Analyse des EFS ist eine Ereigniszeitanalyse (deskriptive Auswertung nach Kaplan-Meier-Methode, HR über ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell). Der p-Wert wurde über einen stratifizierten Log-Rank-Test geschätzt.

Zusätzlich zu den Ergebnissen der primären Analyse umfasst die Darstellung das mediane EFS (inklusive 95 %-Konfidenzintervall), sowie die absolute Differenz im medianen EFS (falls verfügbar) sowie die EFS-Raten zu bestimmten Zeitpunkten (6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 Monate) und die entsprechenden 95%-KI.

Sensitivitätsanalysen

Für den primären Endpunkt wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt (BICR vs. Bewertung durch den Prüfarzt sowie verschiedene Zensierungsregeln), für Details siehe Abschnitt 4.2.5.4. Im vorliegenden Abschnitt sind die Ergebnisse der folgenden präspezifizierten Sensitivitätsanalysen dargestellt:

- Bewertung durch das BICR, alternative Zensierungsregel 1
- Bewertung durch das BICR, alternative Zensierungsregel 2
- Bewertung durch den Prüfarzt (INV, *Investigator*), primäre Zensierungsregel

Zusätzliche Auswertungen/Darstellungen

- Für die G-BA-Nutzenbewertung wurde das EFS zusätzlich als binärer Endpunkt ausgewertet. RR, OR und RD sowie die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle und p-Werte wurden über einen stratifizierten CMH-Test berechnet.
- Die Ereignisraten werden für den kombinierten Endpunkt alleine, sowie die einzelnen Komponenten, aus denen sich der Endpunkt zusammensetzt, deskriptiv dargestellt. Als weitere Sensitivitätsanalyse wurde eine Ereigniszeitanalyse durchgeführt, bei der Patienten mit dem Ereignis „Tod“ zensiert wurden.

BICR: *Blinded Independent Central Review*; CT: Computertomographie; CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; EFS: Ereignisfreies Überleben (*Event-free Survival*); EV: Enfortumab vedotin HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie; OR: Odds Ratio; RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Ereignisfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie EV-303 handelt es sich um eine Phase-III-Zulassungsstudie mit hoher Aussagesicherheit. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die prädefinierten Endpunkte sind vollumfänglich im Studienbericht enthalten, es liegen somit keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (Abschnitt 4.3.1.2.2).

In der Studie waren weder der Patient noch der behandelnde Arzt in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Beim EFS handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt, der verschiedene Teilaspekte mit unterschiedlicher Erhebung umfasst:

- Die Erhebung von Todesfällen erfolgte unverblindet, ein relevanter Einfluss dieser Tatsache auf die Objektivität der Erhebung wird ausgeschlossen.
- Die pathologische Bewertung sowie die Bewertung der Bildgebung erfolgten durch zentrale Pathologen und Radiologen, die in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet waren. Zudem zeigt sich eine hohe Kongruenz zwischen der BICR- und INV-Bewertung.

Fazit: Das Verzerrungspotenzial auf Endpunkteebene wird für das EFS als „niedrig“ eingestuft.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Ergebnisse der Hauptanalyse

Tabelle 4-32: Ergebnisse für EFS, primäre Analyse (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	EV + P (N = 170)		RC + PLND (N = 174)		EV + P vs. RC + PLND
	Patienten mit Ereignis, n (%)	Median in Monaten [95%-KI][a]	Patienten mit Ereignis, n (%)	Median in Monaten [95%-KI][a]	Hazard Ratio[b] [95%-KI] p-Wert[c]
ITT2-Population					
EV-303	48 (28,2%)	Nicht erreicht [37,29; NC]	95 (54,6%)	15,74 [10,35; 20,50]	0,400 [0,282; 0,567] **p < 0,0001**

a: KI berechnet über die Brookmeyer-Crowley Methode.

b: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell

c: p-Wert erhalten aus einem stratifizierten Log-Rank-Test

Der Stratifizierungsfaktor ist das Tumorstadium (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1-4aN1).

Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 der Studie in die Studienarme B und C randomisiert wurden.

BICR: *Blinded Independent Central Review;* EV: Enfortumab vedotin; HR; Hazard Ratio; ITT: *Intention-to-Treat*; KI: Konfidenzintervall; NC: nicht berechnet (*Not Calculated)*; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie *(Radical Cystectomy*)

Im EV+P-Arm sind zum Zeitpunkt des Datenschnitts 48 Ereignisse aufgetreten (entsprechend bei 28,2 % der Patienten), im Gegensatz zum Kontrollarm, wo der Anteil mit 54,6 % (95 Patienten) fast doppelt so hoch war. Beim EFS handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt. Im EV+P-Arm waren das häufigste erste EFS-Ereignis „Tod“ (23 Patienten, 13,5 %), im Kontrollarm war „Rezidiv“ (51 Patienten, 29,3 %) das häufigste EFS-Ereignis. Dessen ungeachtet wurde im Kontrollarm jedoch auch für mehr Patienten das Ereignis „Tod“ dokumentiert (35 Patienten, 20,1 %).

Durch die perioperative Behandlung mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab wurde das Risiko für ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes, ausgedrückt im Endpunkt EFS, signifikant um 60 % reduziert (HR = 0,40 [0,28; 0,57], p < 0,0001). Die mediane Zeit bis zum Ereignis war im Interventionsarm bis zum Datenschnitt noch nicht erreicht, im Kontrollarm lag sie bei 15,7 Monaten.

Bereits zu Monat 6 waren die Ereignisraten im Interventions- und Kontrollarm mit einer Wahrscheinlichkeit, ereignisfrei zu blieben von 90 % versus 71 % deutlich unterschiedlich. Diese Beobachtung zeigt, dass Rezidive bei Patienten, bei denen der kurative Therapieansatz nicht erfolgreich ist, meist sehr früh auftreten. Zu Monat 12 bzw. Monat 24 lag die Wahrscheinlichkeit, ereignisfrei zu bleiben, bei 77,8 % bzw. 74,4 % im EV+P-Arm und bei

55,1 % bzw. 39,4 % im Kontrollarm (Tabelle 4-33 und Abbildung 4-5). Zu allen Zeitpunkten war die Ereignisrate im Kontrollarm höher als im Interventionsarm.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für EFS, Kaplan-Meier-Schätzer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	EV + P (N = 170)	**RC + PLND (N = 174)**
ITT2-Population		
Patienten unter Risiko	170 (100,0 %)	174 (100,0 %)
Patienten mit Ereignis	48 (28,2 %)	95 (54,6 %)
Zensierte Patienten	122 (71,8 %)	79 (45,4 %)
Wahrscheinlichkeit, ereignisfrei zu bleiben[a] sowie 95%-KI[b] zum genannten Zeitpunkt		
Monat 6	90,04 [84,25; 93,78]	70,62 [63,06; 76,92]
Monat 12	77,77 [70,42; 83,50]	55,14 [47,19; 62,38]
Monat 18	74,66 [66,92; 80,85]	47,01 [38,81; 54,77]
Monat 24	74,66 [66,92; 80,85]	39,44 [30,97; 47,78]
Monat 30	70,61 [61,84; 77,73]	38,08 [29,54; 46,56]
Monat 36	67,16 [57,42; 75,15]	35,96 [27,03; 44,96]
Monat 42	57,62 [44,96; 68,37]	32,37 [22,19; 42,95]
Monat 48	57,62 [44,96; 68,37]	28,32 [17,25; 40,42]

a: Mit der Kaplan-Meier Methode geschätzt
b: Berechnet unter Verwendung der log-log-Transformation nach Kalbfleisch, Prentice und Greenwood (Formel zur Berechnung des Standardfehlers eines Überlebensschätzers)
Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 der Studie in die Studienarme B und C randomisiert wurden.

EV: Enfortumab vedotin; ITT: *Intention-to-Treat*; KI: Konfidenzintervall; N: Patientenzahl; NC: nicht berechnet (*Not Calculated*); P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie *(Radical Cystectomy*)

Tabelle 4-34: EFS: Detailangaben zu den beobachteten Ereignissen[a]

	EV + P (N = 170)	**RC + PLND (N = 174)**
ITT2-Population		
Patienten mit Ereignis	48 (28,2 %)	95 (54,6 %)
Patienten, bei denen die Operation nicht durchgeführt wurde	12 (7,1 %)	13 (7,5 %)
Radiographische Krankheitsprogression, die eine definitive (kurative) Operation ausschloss	5 (2,9 %)	3 (1,7 %)

	EV + P (N = 170)	**RC + PLND (N = 174)**
Fernmetastasen	4 (2,4 %)	3 (1,7 %)
Lokal fortgeschrittene Erkrankung	1 (0,6 %)	0
Nichtdurchführung der Operation bei Patienten mit residualer muskelinvasiver Erkrankung	2 (1,2 %)	0
Tod	5 (2,9 %)	10 (5,7 %)
Patienten, bei denen die Operation durchgeführt wurde	36 (21,2 %)	82 (47,1 %)
Makroskopisch sichtbare Resterkrankung, die zum Zeitpunkt der Operation zurückgeblieben ist	2 (1,2 %)	6 (3,4 %)
Neu entdeckte metastasierte Erkrankung	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)
Nicht resezierbarer Tumor	1 (0,6 %)	4 (2,3 %)
Lokales oder Fernrezidiv nach RC + PLND	16 (9,4 %)	51 (29,3 %)
Tod	18 (10,6 %)	25 (14,4 %)
Zensierte Patienten	122 (71,8 %)	79 (45,4 %)
Patienten, bei denen die Operation nicht durchgeführt wurde	12 (7,1 %)	6 (3,4 %)
Keine adäquate Krankheitsbewertung nach Baseline	2 (1,2 %)	3 (1,7 %)
Kein Ereignis innerhalb von 16 Wochen nach letzter Dosis neoadjuvanter Behandlung oder Randomisierung	10 (5,9 %)	3 (1,7 %)
Patienten, bei denen die Operation durchgeführt wurde	110 (64,7 %)	73 (42,0 %)
Kein Ereignis vor dem Datenschnitt	110 (64,7 %)	73 (42,0 %)

a: Aufgeschlüsselt nach Patienten, bei denen die Operation durchgeführt bzw. nicht durchgeführt wurde. Im Studienbericht sind die Einzelereignisse insgesamt ohne diese Aufschlüsselung dargestellt (Tabelle 11-2, S. 105 [53]).
Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 der Studie in die Studienarme B und C randomisiert wurden.

EV: Enfortumab vedotin; ITT: *Intention-to-Treat*; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknoten-adenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*)

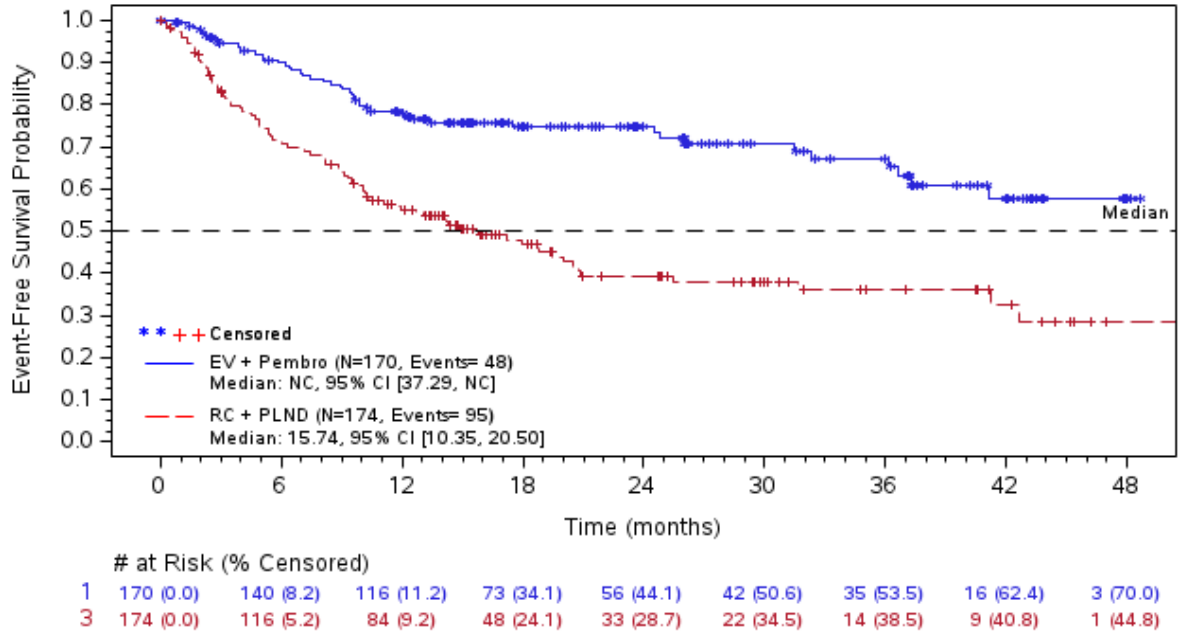


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für EFS

Sensitivitätsanalysen

Für den primären Endpunkt der Studie EV-303, das EFS, wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit des Ergebnisses zu untersuchen. In Abschnitt 4.2.5.4 ist aufgeführt und begründet, welche Analysen für die Studie EV-303 prädefiniert waren und welche Analyse post-hoc durchgeführt wurde.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für EFS (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CMH-Test

Studie	Behand-lungs-gruppe	N	n (Anzahl an Patienten mit Ereignis)	Unterschied EV + P vs. RC + PLND			
				RR[a] [95%-KI]	OR[a] [95%-KI]	RD[a] [95%-KI]	p-Wert[a]
ITT2-Population							
EV-303	EV + P	170	48 (28,2%)	0,524 [0,400; 0,688]	0,321 [0,204; 0,506]	-0,263 [-0,362; -0,163]	**p < 0,0001**
	RC + PLND	174	95 (54,6%)				

a: RR, OR, RD und 95% CI basierend auf CMH-Methode. P-Wert basierend auf CMH-Test. Analysen stratifiziert nach Tumorstadium (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1-4aN1).

Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 der Studie in die Studienarme B und C randomisiert wurden.

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EV: Enfortumab vedotin; ITT: *Intention-to-Treat*; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie *(Radical Cystectomy)*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Aus den beobachteten Ereignisraten von 28,2 % vs. 54,6 % ergibt sich ein statistisch signifikant geringeres relatives Risiko von 0,524 [0,400; 0,688], p < 0,0001.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für EFS, Sensitivitätsanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	EV + P (N = 170)		RC + PLND (N = 174)		EV + P vs. RC + PLND
	Patienten mit Ereignis; n (%)	Median in Monaten [95%-KI][a]	Patienten mit Ereignis; n (%)	Median in Monaten [95%-KI][a]	Hazard Ratio[b] [95%-KI] p-Wert[c]
ITT2-Population					
BICR-Bewertung; Sensitivitätsanalyse mit alternativer Zensierungsregel 1[d]					
EV-303	36 (21,2 %)	Nicht erreicht [NC; NC]	76 (43,7 %)	15,77 [10,18; 41,23]	0,319 [0,213; 0,479] **p < 0,0001**
BICR-Bewertung; Sensitivitätsanalyse mit alternativer Zensierungsregel 2[d]					
EV-303	36 (21,2 %)	Nicht erreicht [NC; NC]	71 (40,8 %)	12,71 [9,10; 20,73]	0,288 [0,191; 0,434] **p < 0,0001**
INV-Bewertung; Primäre Zensierungsregel					
EV-303	46 (27,1 %)	Nicht erreicht [41,17; NC]	98 (56,3 %)	15,61 [11,04; 20,04]	0,365 [0,256; 0,519] **p < 0,0001**
Analyse mit Zensierung des Ereignisses „Tod“					
EV-303	25 (14,7%)	Nicht erreicht [NC; NC]	60 (34,5 %)	NC [19,48; NC]	0,340 [0,213; 0,544] **p < 0,0001**

a: KI berechnet über die Brookmeyer-Crowley Methode

b: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell

c: p-Wert erhalten aus einem stratifizierten Log-Rank-Test

d: Die alternativen Zensierungsregeln 1 und 2 sind im Detail in Abschnitt 4.2.5.4 beschrieben

Der Stratifizierungsfaktor ist das Tumorstadium (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1-4aN1).

Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 der Studie in die Studienarme B und C randomisiert wurden.

BICR: *Blinded Independent Central Review;* EU: European Union; EV: Enfortumab vedotin; HR; Hazard Ratio; INV: Prüfarzt (*Investigator*); ITT: *Intention-to-Treat*; KI: Konfidenzintervall; NC: nicht berechnet (*Not Calculated)*; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie *(Radical Cystectomy*)

Die in Tabelle 4-36 dargestellten Sensitivitätsanalysen weisen eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse auf, bzw. im Vergleich zur primären Analyse sogar noch stärkere Effekte zugunsten

einer Behandlung mit Enfortumab vedotin + Pembrolizumab. Alle Sensitivitätsanalysen ergeben einen signifikanten Unterschied, d. h. der Effekt ist robust in Bezug auf verschiedene Zensierungsregeln sowie die Bewertung durch den Prüfarzt (INV) anstelle des BICR. Die Sensitivitätsanalyse, in der Patienten mit Tod als erstem Ereignis zensiert wurden, zeigt mit einem HR von 0,340 [0,213; 0,544] und $p < 0,0001$ ebenfalls einen signifikanten und deutlichen Vorteil der perioperativen Behandlung mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab.

Weitere Sensitivitätsanalysen, die im SAP prädefiniert waren (Beschreibung in Abschnitt 4.2.5.4), d. h. Anwendung der alternativen Zensierungsregeln auch für die Bewertung durch den Prüfarzt, Analyse mit PD-L1-Status als zusätzliche Kovariable sowie eine unstratifizierte Analyse, wurden ebenfalls durchgeführt und bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse [53].

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da lediglich eine einzige bewertungsrelevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann insgesamt von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Auf Endpunktebene liegen keine zusätzlichen Aspekte vor, die diese Übertragbarkeit infrage stellen.

4.3.1.3.1.2.2 Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben (DFS)“ - RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von DFS

Studie	Operationalisierung
EV-303	**Definition** In der Studie EV-303 war das DFS definiert als die Zeit ab dem Baseline-Scan nach der Operation, bei dem keine rezidivierende/metastasierende Erkrankung festgestellt wurde, bis zum ersten Auftreten von entweder:

Studie	Operationalisierung
	• Lokalem oder Fernrezidiv, beurteilt durch CT oder MRT (BICR) und/oder Biopsie • Tod jeglicher Ursache. Im Endpunkt DFS sind die oben beschriebenen Ereignisse zusammengefasst (kombinierter Endpunkt). **Erhebung** CT/MRT-Untersuchungen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Studie durchgeführt: • Arm C (EV + P): – Screening – Präoperativ (≤ 5 Wochen vor dem Eingriff) – Postoperatives Follow-up (ca. 6 Wochen nach dem Eingriff) – Im Anschluss: alle 12 Wochen in Jahr 1 und 2, alle 24 Wochen in Jahr 3 und später • Arm B (RC + PLND): – Screening (= präoperativ) – Postoperatives Follow-up (ca. 6 Wochen nach dem Eingriff) – Alle 12 Wochen in Jahr 1 und 2 nach der Operation – Alle 24 Wochen in Jahr 3 und später Der Überlebensstatus wurde über den gesamten Verlauf der Studie beobachtet. **Zensierung** Patienten ohne Fortschreiten der Erkrankung, ohne Rezidiv und ohne Tod wurden bei der letzten Krankheitsbewertung oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, unabhängig davon, ob sie eine neue Krebsbehandlung begonnen haben oder nicht. **Auswertung** In der Studie EV-303 war die Erhebung des DFS für die Patientenpopulation, die nach Operation krankheitsfrei war, prädefiniert. Da es sich um einen kombinierten Endpunkt handelt, wurden zusätzlich zur Auswertung des zusammengesetzten Endpunktes auch die einzelnen Komponenten deskriptiv ausgewertet. Dabei sind sowohl das rezidivfreie Überleben als auch die Rezidivrate relevant. Der Behandlungseffekt (HR) wurde über eine Ereigniszeitanalyse (unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell) geschätzt. Der zugehörige p-Wert wurde über einen unstratifizierten Log-Rank-Test berechnet. *Zusätzliche Analysen:* • Zusätzlich zu der primären Analyse (Ereigniszeitanalyse) wurden für das DFS binäre Effektschätzer (RR, OR, RD) berechnet. Für diese Berechnung wurde ein stratifizierter CMH-Test verwendet. • Zusätzlich von der für den Endpunkt prädefinierten Analysepopulation wurde eine Auswertung auf Basis der ITT2-Population durchgeführt. Bei dieser Analyse wurden Patienten am Tag des ersten Scans nach der letzten Dosis der neoadjuvanten Behandlung zensiert, wenn bei ihnen keine RC erfolgte. Patienten mit RC, die danach jedoch nicht krankheitsfrei waren, wurden am Tag des ersten Scans nach der Operation zensiert. Patienten ohne RC und ohne neoadjuvante Behandlung werden bei Randomisierung zensiert.

BICR: *Blinded Independent Central Review*; CT: Computertomographie; CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; EV: Enfortumab vedotin HR: Hazard Ratio; MRT: Magnetresonanztomographie; OR: Odds Ratio; RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie EV-303 handelt es sich um eine Phase-III-Zulassungsstudie mit hoher Aussagesicherheit. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die prädefinierten Endpunkte sind vollumfänglich im Studienbericht enthalten, es liegen somit keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (Abschnitt 4.3.1.2.2).

In der Studie waren weder die Patienten noch der behandelnde Arzt in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Beim krankheitsfreien Überleben handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt, der verschiedene Teilaspekte mit unterschiedlicher Erhebung umfasst. Die Erhebung des Überlebens erfolgt unverblindet, ein relevanter Einfluss dieser Tatsache auf die Objektivität der Erhebung wird ausgeschlossen. Die pathologische Bewertung sowie die Bewertung der Bildgebung erfolgen durch zentrale Pathologen/Radiologen. Diese Endpunkterheber sind in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Dementsprechend wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunkteebene für das krankheitsfreie Überleben als „niedrig“ eingestuft.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse

Tabelle 4-39: Ergebnisse für DFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**EV + P (N = 170)**		**RC + PLND (N = 174)**		**EV + P vs. RC + PLND**
	Patienten mit Ereignis, n (%)	**Median in Monaten [95%-KI][a]**	**Patienten mit Ereignis, n (%)**	**Median in Monaten [95%-KI][a]**	**Hazard Ratio[b] [95%-KI] p-Wert[c]**
ITT2-Population; Beschränkung auf Patienten, die nach der Operation krankheitsfrei waren					
EV-303	26/135 (19,3 %)	Nicht erreicht [NC; NC]	57/129 (44,2 %)	23,56 [13,67, NC]	0,367 [0,231; 0,585] **p < 0,0001**

a: KI berechnet über die Brookmeyer-Crowley Methode.

b: Cox-Proportional-Hazards-Modell

c: p-Wert erhalten aus einem Log-Rank-Test

Die Analyse wurde unstratifiziert durchgeführt.

Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 der Studie in die Studienarme B und C randomisiert wurden.

EV: Enfortumab vedotin; ITT: *Intention-to-Treat*; KI: Konfidenzintervall; NC: Nicht berechnet (*Not Calculated*); P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*)

Nach der Operation waren 135 Patienten im EV+P-Arm und 129 Patienten im Kontrollarm krankheitsfrei und konnten in die Analyse eingeschlossen werden. Im weiteren Verlauf der Studie traten bei 19,3 % bzw. 44,2 % der Patienten ein Ereignis (Rezidiv oder Tod) auf, d. h. im EV+P-Arm blieben mehr als doppelt so viele Patienten krankheitsfrei wie im Kontrollarm. Das Risiko für ein Ereignis wurde um ca. 63 % reduziert, ausgedrückt durch ein HR von 0,367 [0,231; 0,585]. Der Unterschied war mit p < 0,0001 statistisch signifikant.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für DFS, Kaplan-Meier-Schätzer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	EV + P (N = 170)	**RC + PLND (N = 174)**
ITT2-Population; Beschränkung auf Patienten, die nach der Operation krankheitsfrei waren		
Patienten unter Risiko	135 (100,0 %)	129 (100,0 %)
Patienten mit Ereignis	26 (19,3 %)	57 (44,2 %)
Zensierte Patienten	109 (80,7 %)	72 (55,8 %)
Wahrscheinlichkeit, ereignisfrei zu bleiben[a], sowie 95%-KI[b] zum genannten Zeitpunkt		
Monat 6	88,05 [81,23; 92,50]	78,61 [70,38; 84,80]
Monat 12	84,87 [77,52; 89,97]	62,00 [52,61; 70,07]
Monat 18	84,87 [77,52; 89,97]	55,97 [46,09; 64,74]
Monat 24	83,24 [75,11; 88,90]	49,59 [39,04; 59,27]
Monat 30	81,05 [71,66; 87,59]	49,59 [39,04; 59,27]
Monat 36	73,87 [61,53; 82,79]	49,59 [39,04; 59,27]
Monat 42	69,52 [54,54; 80,42]	38,25 [22,58; 53,76]
Monat 48	NC [NC; NC]	38,25 [22,58; 53,76]

a: Mit der Kaplan-Meier Methode geschätzt
b: Berechnet unter Verwendung der log-log-Transformation nach Kalbfleisch, Prentice und Greenwood (Formel zur Berechnung des Standardfehlers eines Überlebensschätzers)
Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 der Studie in die Studienarme B und C randomisiert wurden.

EV: Enfortumab vedotin; ITT: *Intention-to-Treat*; KI: Konfidenzintervall; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*)

Die Wahrscheinlichkeit, nach 2 Jahren krankheitsfrei zu sein (geschätzt mit der Kaplan-Meier-Methode) betrug 83 % im EV+P-Arm und 50 % im Kontrollarm. Dies steht im Einklang mit einer medianen krankheitsfreien Überlebenszeit von etwa 24 Monaten (Rezidiv oder Tod) bei Patienten im Kontrollarm, im EV+P-Arm wurde der Median noch nicht erreicht.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für DFS, Übersicht über die aufgetretenen Ereignisse

	EV + P (N = 170)	**RC + PLND (N = 174)**
ITT2-Population		
Patienten mit Ereignis	26 (19,3 %)	57 (44,2 %)
Tod	13 (9,6 %)	22 (17,1 %)
Rezidiv	13 (9,6 %)	35 (27,1 %)

Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 der Studie in die Studienarme B und C randomisiert wurden.

EV: Enfortumab vedotin; ITT: *Intention-to-Treat*; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*)

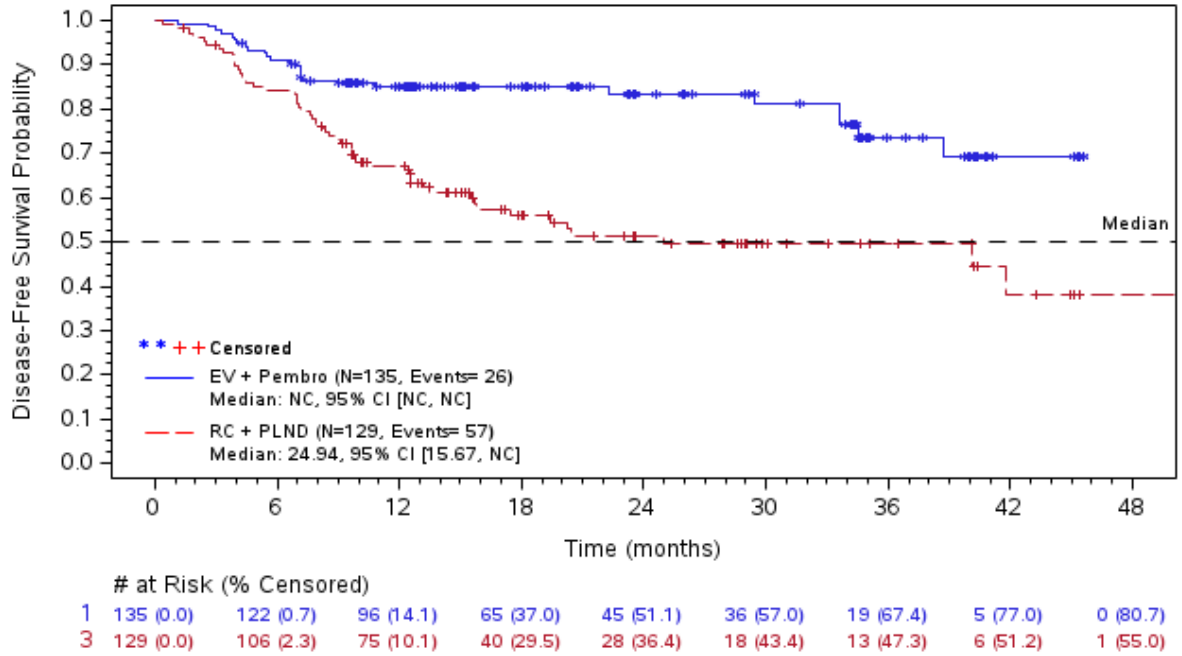


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve, Krankheitsfreies Überleben (BICR), primäre Zensierungsregel

Zusätzliche Auswertungen

Binäre Analyse (CMH-Test)

Tabelle 4-42: Ergebnisse für DFS (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CMH-Test

Studie	Behandlungs-gruppe	n/N (%)	Unterschied EV + P vs. RC + PLND			
			RR[a] [95%-KI]	OR[a] [95%-KI]	RD[a] [95%-KI]	p-Wert[a]
ITT2-Population; Beschränkung auf Patienten, die nach der Operation krankheitsfrei waren						
EV-303	EV + P	26/135 (19,3%)	0,436 [0,293; 0,648]	0,301 [0,174; 0,523]	-0,249 [-0,358; -0,141]	**p < 0,0001**
	RC + PLND	57/125 (44,2%)				

a: RR, OR, RD und 95% CI basierend auf CMH-Methode. P-Wert basierend auf CMH-Test. Analysen stratifiziert nach Tumorstadium (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1-4aN1).

Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 der Studie in die Studienarme B und C randomisiert wurden.

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EV: Enfortumab vedotin; ITT: *Intention-to-Treat*; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie *(Radical Cystectomy)*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Zusätzlich zur präspezifizierten Ereigniszeitanalyse wurden die Raten aufgetretener Todesfälle/Rezidive mit einem CMH-Test ausgewertet. Das Ergebnis ist in guter Übereinstimmung mit dem Ergebnis der Hauptanalyse und zeigt einen statistisch signifikanten und deutlichen Behandlungsvorteil von Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab: RR = 0,436 [0,293; 0,648], p < 0,0001.

Analyse unter Verwendung der ITT2-Population ohne Beschränkung auf Patienten, die nach der Operation krankheitsfrei waren

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Krankheitsfreies Überleben“, Sensitivitätsanalyse basierend auf der ITT2-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	EV + P (N = 170)		RC + PLND (N = 174)		EV + P vs. RC + PLND
	Patienten mit Ereignis, n (%)	Median in Monaten [95%-KI][a]	Patienten mit Ereignis, n (%)	Median in Monaten [95%-KI][a]	Hazard Ratio[b] [95%-KI] p-Wert[c]
ITT2-Population					
EV-303	26 (15,3 %)	Nicht erreicht [NC; NC]	57 (32,8 %)	25,46 [17,94; NC]	0,337 [0,211; 0,536] **p < 0,0001**

a: KI berechnet über die Brookmeyer-Crowley Methode.
b: Cox-Proportional-Hazards-Modell

Studie	EV + P (N = 170)		RC + PLND (N = 174)		EV + P vs. RC + PLND
	Patienten mit Ereignis, n (%)	Median in Monaten [95%-KI][a]	Patienten mit Ereignis, n (%)	Median in Monaten [95%-KI][a]	Hazard Ratio[b] [95%-KI] p-Wert[c]
ITT2-Population					
c: p-Wert erhalten aus einem Log-Rank-Test Die Analyse wurde unstratifiziert durchgeführt. Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 der Studie in die Studienarme B und C randomisiert wurden. EV: Enfortumab vedotin; ITT: *Intention-to-Treat*; KI: Konfidenzintervall; NC: nicht berechnet (*Not Calculated*); P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*)					

Für das DFS war die Auswertung der Patienten präspezifiziert, die nach der Operation krankheitsfrei waren. Um sicherzustellen, dass sich aus diesem Umstand keine Verzerrung ergibt, wurde zusätzlich eine Auswertung auf Basis der ITT2-Population durchgeführt. Zensierungsregeln für Patienten ohne Operation bzw. mit Resterkrankung nach der Operation sind in Abschnitt 4.2.5.4 beschrieben. Die Ergebnisse sind in einer vergleichbaren Größenordnung wie die Ergebnisse der Hauptanalyse und zeigen tendenziell sogar eher einen größeren Effekt der perioperativen Behandlung mit Enfortumab vedotin + Pembrolizumab.

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da lediglich eine einzige bewertungsrelevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann insgesamt von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Auf Endpunktebene liegen keine zusätzlichen Aspekte vor, die diese Übertragbarkeit infrage stellen.

4.3.1.3.1.2.3 Endpunkt „Pathologische Komplettremission (pCR)“ - RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Pathologische Komplettremission“

Studie	Operationalisierung
EV-303	**Definition & Erhebung** In der Studie EV-303 ist die pathologische Komplettremission (pCR) definiert als das Fehlen lebensfähiger Tumorzellen (pT0N0) im untersuchten Gewebe, das im Rahmen der RC + PLND entnommen wurde. Die Bewertung des Gewebes fand durch eine zentrale pathologische Überprüfung (BICR) statt. **Auswertung** Der Anteil an Patienten, die eine pCR erreichen, ist ein binärer Endpunkt. RR, OR und RD sowie die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle und p-Werte wurden über einen stratifizierten CMH-Test berechnet. Patienten, die vor der endgültigen Operation aus der Studienbehandlung ausgeschlossen wurden und eine andere, nicht in der Studie vorgesehene Behandlung fortsetzten, wurden unabhängig von den Ergebnissen der Operation als nicht pCR-positiv eingestuft. Patienten, die eine Operation ablehnten oder nicht durchführen lassen konnten, sowie Patienten mit fehlenden Daten wurden als Patienten ohne Ereignis gezählt.
BICR: *Blinded Independent Central Review;* CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; EV: Enfortumab vedotin; OR: Odds Ratio; pCR: pathologische Komplettremission (*Pathologic Complete Response*); RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Pathologische Komplettremission“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie EV-303 handelt es sich um eine Phase-III-Zulassungsstudie mit hoher Aussagesicherheit. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die prädefinierten Endpunkte sind vollumfänglich im Studienbericht enthalten, es liegen somit keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (Abschnitt 4.3.1.2.2).

In der Studie waren weder der Patient noch der behandelnde Arzt in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Beim pathologischen vollständigen Ansprechen handelt es sich um einen Endpunkt, der auf der zentralen pathologischen Bewertung des Operationspräparates beruht. Die pathologische Bewertung der Gewebeproben erfolgt durch zentrale Pathologen. Diese Endpunkterheber sind in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Dementsprechend wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die pathologische Komplettremission als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Pathologische Komplettremission“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein, Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Pathologische Komplettremission“ (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, CMH-Test

Studie	Behandlungs-gruppe	N	n (Anzahl an Patienten mit Ereignis)	Unterschied EV + P vs. RC + PLND			
				RR[a] [95%-KI]	OR[a] [95%-KI]	RD[a] [95%-KI]	p-Wert[a]
ITT2-Population							
EV-303	EV + P	170	97 (57,1 %)	5,765 [3,534; 9,403]	13,52 [7,270; 25,15]	0,483 [0,408; 0,569]	**p < 0,0001**
	RC + PLND	174	15 (8,6 %)				

a: RR, OR, RD und 95% CI basierend auf CMH-Methode. P-Wert basierend auf CMH-Test. Analysen stratifiziert nach Tumorstadium (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1-4aN1).

Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 der Studie in die Studienarme B und C randomisiert wurden.

Es sind die gemäß G-BA-Vorgaben berechneten binären Effektschätzer für die pCR angegeben. Die Risikodifferenz stimmt mit der präspezifizierten Berechnung nach Miettinen und Nurminen gut überein [53].

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EV: Enfortumab vedotin; ITT: *Intention-to-Treat*; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie *(Radical Cystectomy*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Nach neoadjuvanter Behandlung mit Enfortumab vedotin + Pembrolizumab waren bei der pathologischen Untersuchung des entnommenen Gewebes bei fast 60 % der Patienten (57,1 %) keine lebensfähigen Tumorzellen nachweisbar. Im Kontrollarm wurde ein solches Ergebnis nur bei weniger als 10 % der Patienten (8,6 %) erreicht. Dies stellt einen deutlichen, klinisch relevanten und signifikanten Therapieerfolg dar.

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da lediglich eine einzige bewertungsrelevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann insgesamt von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Auf Endpunktebene liegen keine zusätzlichen Aspekte vor, die diese Übertragbarkeit infrage stellen.

4.3.1.3.1.2.4 Endpunkt „EQ-5D VAS“ - RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von „EQ-5D VAS“

Studie	Operationalisierung
EV-303	**Definition** Die VAS des EQ-5D-5L misst den durch den Patienten selbstberichteten Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100, wobei ein Wert von 100 dem besten vorstellbaren und ein Wert von 0 dem schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand entspricht. **Erhebung** Im Rahmen der Studie EV-303 wurde der EQ-5D inklusive der VAS von geschultem Personal in den Studienzentren zur Verfügung gestellt und von den Patienten elektronisch ausgefüllt. Am Tag der Erhebung wurde der EQ-5D ausgefüllt bevor FACT-Bl-Cys und BCI ausgefüllt wurden. Die EQ-5D VAS wurde von den Patienten zu den folgenden Zeitpunkten in der Studie ausgefüllt: • Arm C (EV + P): – Screening – Jeweils an Tag 1 jedes 3-wöchigen neoadjuvanten Zyklus – Präoperativ (ca. 2 Wochen vor dem Eingriff) – Postoperatives Follow-up (ca. 6 Wochen nach dem Eingriff, kann mit der ersten Erhebung in der adjuvanten Phase zusammenfallen) – In der adjuvanten Phase jeweils an Tag 1 der Zyklen 1, 2, 4, 8 und 12 und im Follow-up Jahr 1 und 2 alle 12 Wochen – Bei Abbruch der Studienbehandlung erfolgt die Erhebung zum Zeitpunkt des Behandlungsendes und zum Safety Follow-up 30 Tage nach der letzten Behandlung Der Fragebogen wurde an dem Tag der Erhebung während neoadjuvanter/adjuvanter Behandlung ausgefüllt, bevor die Studienmedikation verabreicht wurde. • Arm B (RC + PLND): – Präoperativ (2 Wochen vor dem Eingriff) – Postoperatives Follow-up (ca. 6 Wochen nach dem Eingriff) – Anschließend alle 12 Wochen bis zum Ende von Jahr 1 – Alle 12 Wochen in Jahr 2 **Auswertung** Der Behandlungseffekt wurde über ein lineares gemischtes Modell geschätzt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.4). Aus diesem Modell wurde die Differenz der Behandlungseffekte als Differenz der kleinsten Quadrate-Mittelwerte („LS-Means“) berechnet. Der Standardfehler (*Standard Error*, SE), das zweiseitige 95%-KI und der p-Wert für die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert über den gesamten Studienzeitraum werden angegeben. Die Rücklaufquote ist definiert als der Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben (n), bezogen auf diejenigen, die zu dem Zeitpunkt noch am Leben waren (N).
BCI: *Bladder Cancer Index*; EQ-5D: EuroQoL 5-Dimensionen; FACT-Bl-Cys: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder-Cystectomy*; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate (*Least Squares*);	

Studie	Operationalisierung
PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (*Patient-reported Outcome*); RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*); SE: Standardfehler (*standard error*); VAS: Visuelle Analogskala	

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-303	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie EV-303 handelt es sich um eine Phase-III-Zulassungsstudie mit hoher Aussagesicherheit. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die prädefinierten Endpunkte sind vollumfänglich im Studienbericht enthalten, es liegen somit keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (Abschnitt 4.3.1.2.2).

In der Studie waren weder die Patienten noch der behandelnde Arzt in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Ein Einfluss des unverblindeten Studiendesign auf den patientenberichteten Endpunkt EQ-5D VAS kann nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts aufgrund der subjektiven Bewertung der Patienten und der Kenntnis der zugeteilten Studienbehandlung als „hoch“ eingestuft.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Rücklaufquoten

	Rücklaufquote (n/N)[a]	
Visite	**EV + P (N = 170)**	**RC + PLND (N = 174)**
ITT2-Population		
Baseline	159/170 (93,5 %)	128/174 (73,6 %)
Präoperativ Woche 4	137/170 (80,6 %)	Nicht zutreffend, keine präoperative Phase
Präoperativ Woche 7	130/169 (76,9 %)	
Präoperativ Woche 10	142/168 (84,5 %)	
Postoperativ Woche 9	126/167 (75,4 %)	105/166 (63,3 %)
Postoperativ Woche 12	86/163 (52,8 %)	Keine Erhebung vorgesehen
Postoperativ Woche 18	107/160 (66,9 %)	79/149 (53,0 %)
Postoperativ Woche 30	97/150 (64,7 %)	68/141 (48,2 %)
Postoperativ Woche 42	87/146 (59,6 %)	58/134 (43,3 %)
Postoperativ Woche 54	81/140 (57,9 %)	48/124 (38,7 %)
Postoperativ Woche 66	54/140 (38,6 %)	35/122 (28,7 %)
Postoperativ Woche 78	47/138 (34,1 %)	24/119 (20,2 %)
Postoperativ Woche 90	44/137 (32,1 %)	25/116 (21,6 %)
Postoperativ Woche 102	33/136 (24,3 %)	19/116 (16,4 %)

a: Die Rücklaufquote ist definiert als der Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben (n), bezogen auf diejenigen, die zu dem Zeitpunkt noch am Leben waren (N)
Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 der Studie in die Studienarme B und C randomisiert wurden.

EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen; EV: Enfortumab vedotin; ITT: *Intention-to-Treat*; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*); VAS: Visuelle Analogskala

Die Rücklaufquoten unterscheiden sich zum Baseline-Zeitpunkt zwischen den beiden Studienarmen. Im EV+P-Arm haben zur Baseline 93,5 % der Patienten den Fragebogen ausgefüllt, im Gegensatz zu 73,6 % im Kontrollarm. Zum ersten Erhebungszeitpunkt post-Baseline (in Woche 9 nach der Operation) liegt die Rücklaufquote im Kontrollarm bei 63,3 %.

Da sich als Konsequenz des Studiendesigns die Erhebungen zwischen den Studienarmen unterscheiden, werden die Ergebnisse mittels eines linearen gemischten Modells mit zufälligen Effekten auf Subjektebene ausgewertet (Tabelle 4-50).

Deskriptiv werden die Werte im Verlauf über die gesamte Beobachtungsdauer sowohl tabellarisch (in Anhang 4-G) als auch graphisch dargestellt (Abbildung 4-7).

Tabelle 4-50: EQ-5D VAS, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Lineares gemischtes Modell

Studie	**EV + P (N = 170)**		**RC + PLND (N = 174)**		**EV + P vs. RC + PLND**		
	N	**LS-Mittelwert (SE) 95% KI**	**N**	**LS-Mittelwert (SE) 95% KI**	**LS-Mittelwert (SE)**	**95% KI**	**p-Wert**
ITT2-Population							
EQ-5D VAS							
EV-303	156	-2,42 (0,95) [-4,30; -0,54]	105	-2,65 (1,26) [-5,14; -0,17]	0,23 (1,59)	[-2,89; 3,36]	0,8828
						Hedges' g 0,02 [-0,23; 0,27]	
Lineares gemischtes Modell mit den Faktoren Behandlung, Zeit (kontinuierlich), Baseline-Wert und Behandlung*Zeit Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 der Studie in die Studienarme B und C randomisiert wurden. EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen; EV: Enfortumab vedotin; ITT: *Intention-to-Treat*; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate (*Least Squares*); P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); VAS: Visuelle Analogskala								

Die Werte zu Beginn der Studie (Baseline) sind in Anhang 4-G dargestellt und waren in den beiden Studienarmen mit im Mittel 77,81 bzw. 73,18 Punkten vergleichbar. Auch die mittlere Änderung war in den beiden Armen mit jeweils -2,42 und -2,65 Punkten von einer vergleichbaren Größenordnung. Im Gruppenvergleich ergibt sich aus den beobachteten Daten ein mittlerer Unterschied in der Veränderung von 0,23 Punkten, 95%-KI: [-2,98; 3,36], der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

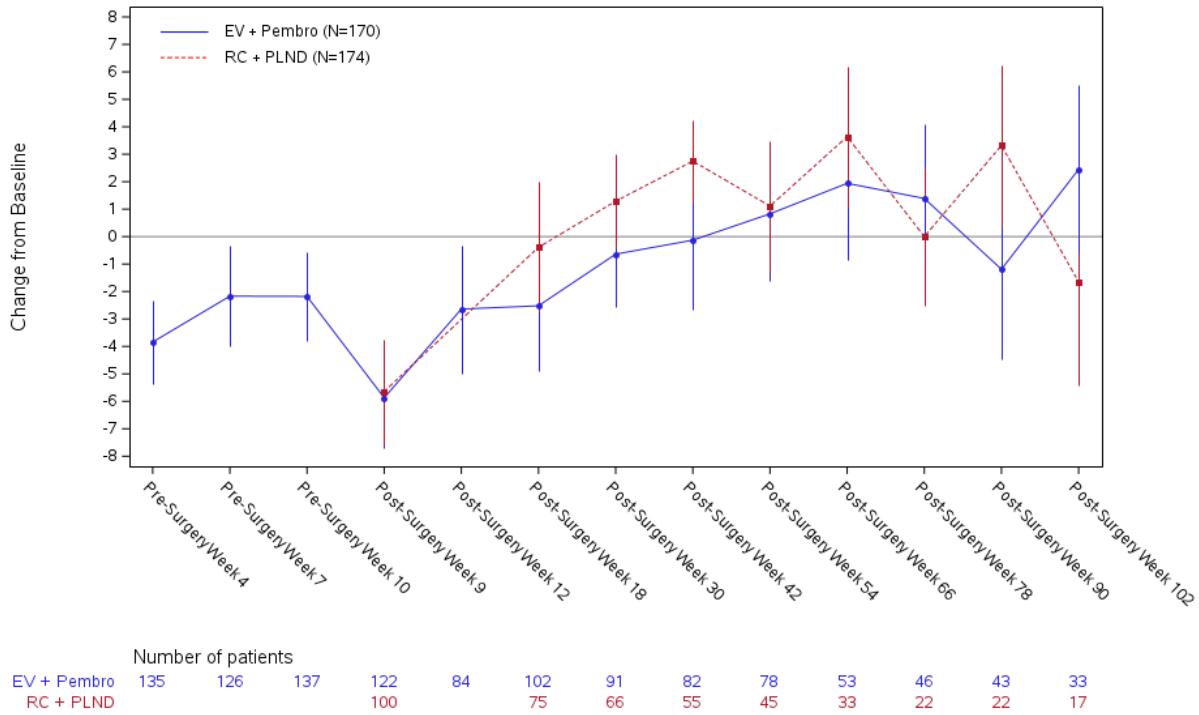


Abbildung 4-7: EQ-5D VAS; Verlauf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert im Verlauf der Studie

Der Verlauf der beiden Kurven zeigt für Patienten im EV+P-Arm im Vergleich zum Baselinewert im Mittel eine leichte Abnahme des wahrgenommenen Gesundheitszustands im Zeitraum der neoadjuvanten Behandlung und eine etwas stärkere Abnahme im Zeitraum nach der RC. Die mittlere Verschlechterung von Baseline bis zur Woche 9 nach der Operation war in den beiden Studienarmen mit -5,87 bzw. -5,64 Punkten vergleichbar.

Nach der Verschlechterung des Gesundheitszustandes bis Woche 9 nach der Operation verbessert sich der patientenberichtete Gesundheitszustand im Mittel wieder.

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da lediglich eine einzige bewertungsrelevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann insgesamt von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Auf Endpunktebene liegen keine zusätzlichen Aspekte vor, die diese Übertragbarkeit infrage stellen.

4.3.1.3.1.3 Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 Endpunkt „FACT-Bl-Cys“ - RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-51: Operationalisierung von „FACT-Bl-Cys“

Studie	Operationalisierung
EV-303	**Definition** Der FACT-Bl-Cys ist ein validierter, multidimensionaler Patientenfragebogen, der sich aus zwei Teilen zusammensetzt: Die FACT-Module (→ FACT-G) erfassen die Lebensqualität bei Krebspatienten allgemein. Kombiniert wird dieses Instrument mit Fragen, die spezifisch die Lebensqualität von Patienten adressieren, die sich einer radikalen Zystektomie unterziehen mussten (→ Bl-Cys). Zusammen ergeben die beiden Teile den FACT-Bl-Cys. Der FACT-Bl-Cys besteht aus insgesamt 44 Fragen. Davon sind 27 Kernfragen verteilt auf vier Domänen: körperliches (Physical Well-Being, PWB), soziales/familiäres (Social/Family Well-Being, SWB), emotionales (Emotional Well-Being, EWB) sowie funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being, FWB). Eine fünfte Domäne besteht aus 17 krankheitsspezifischen Fragen zu Darm-, Blasen- und sexuellen Beschwerden nach der Zystektomie (Blase-Zystektomie (Bl-Cys) Subskala). Auf einer 5-Punkte-Likert Skala bewerten die Patienten von 0 bis 4 (0 = trifft überhaupt nicht zu, 4 = trifft sehr zu), inwieweit die jeweiligen Aussagen auf sie zutreffen. **Erhebung** Im Rahmen der Studie EV-303 wurde der FACT-Bl-Cys von geschultem Personal in den Studienzentren zur Verfügung gestellt und von den Patienten elektronisch ausgefüllt. Am Tag der Erhebung wurde der FACT-Bl-Cys ausgefüllt, nachdem der EQ-5D und bevor der BCI ausgefüllt wurde. Der FACT-Bl-Cys wurde von den Patienten zu den folgenden Zeitpunkten in der Studie ausgefüllt: • Arm C (EV + P): – Screening – Jeweils an Tag 1 jedes 3-wöchigen neoadjuvanten Zyklus – Präoperativ (ca. 2 Wochen vor dem Eingriff) – Postoperatives Follow-up (ca. 6 Wochen nach dem Eingriff, kann mit der ersten Erhebung in der adjuvanten Phase zusammenfallen) – In der adjuvanten Phase jeweils an Tag 1 der Zyklen 1, 2, 4, 8 und 12 und im Follow-up Jahr 1 und 2 alle 12 Wochen – Bei Abbruch der Studienbehandlung erfolgt die Erhebung zum Zeitpunkt des Behandlungsendes und zum Safety Follow-up 30 Tage nach der letzten Behandlung Der Fragebogen wurde an dem Tag der Erhebung während neoadjuvanter/adjuvanter Behandlung ausgefüllt, bevor die Studienmedikation verabreicht wurde. • Arm B (RC + PLND): – Präoperativ (2 Wochen vor dem Eingriff) – Postoperatives Follow-up (ca. 6 Wochen nach dem Eingriff) – Anschließend alle 12 Wochen bis zum Ende von Jahr 1

Studie	Operationalisierung
	– Alle 12 Wochen in Jahr 2 **Auswertung** Der Behandlungseffekt wurde über ein lineares gemischtes Modell geschätzt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.4). Aus diesem Modell wurde die Differenz der Behandlungseffekte als Differenz der kleinsten Quadrate-Mittelwerte („LS-Means“) berechnet. Der Standardfehler (*Standard Error*, SE), das zweiseitige 95%-KI und der p-Wert für die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert über den gesamten Studienzeitraum werden angegeben. Die Rücklaufquote ist definiert als der Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben (n), bezogen auf diejenigen, die zu dem Zeitpunkt noch am Leben waren (N).
BCI: *Bladder Cancer Index*; EQ-5D: EuroQoL 5-Dimensionen; FACT-Bl-Cys: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder-Cystectomy*; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate (*Least Squares*); PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (*Patient-reported Outcome*); RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*); SE: Standardabweichung (*standard error*); VAS: Visuelle Analogskala	

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „FACT-Bl-Cys“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-303	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie EV-303 handelt es sich um eine Phase-III-Zulassungsstudie mit hoher Aussagesicherheit. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die prädefinierten Endpunkte sind vollumfänglich im Studienbericht enthalten, es liegen somit keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (Abschnitt 4.3.1.2.2).

In der Studie waren weder die Patienten noch der behandelnde Arzt in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Ein Einfluss des unverblindeten Studiendesign auf den patientenberichteten Endpunkt FACT-Bl-Cys kann nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts aufgrund der subjektiven Bewertung der Patienten und der Kenntnis der zugeteilten Studienbehandlung als „hoch“ eingestuft.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für FACT-Bl-Cys aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Rücklaufquoten

	Rücklaufquote (n/N)[a]	
Visite	**EV + P (N = 170)**	**RC + PLND (N = 174)**
ITT2-Population		
Baseline	160/170 (94,1 %)	128/174 (73,6 %)
Präoperativ Woche 4	134/170 (78,8 %)	Nicht zutreffend, keine präoperative Phase
Präoperativ Woche 7	130/169 (76,9 %)	
Präoperativ Woche 10	142/168 (84,5 %)	
Postoperativ Woche 9	125/167 (74,9 %)	102/166 (61,4 %)
Postoperativ Woche 12	84/163 (51,5 %)	Keine Erhebung vorgesehen
Postoperativ Woche 18	106/160 (66,3 %)	79/149 (53,0 %)
Postoperativ Woche 30	95/150 (63,3 %)	68/141 (48,2 %)
Postoperativ Woche 42	87/146 (59,6 %)	57/134 (42,5 %)
Postoperativ Woche 54	80/140 (57,1 %)	48/124 (38,7 %)
Postoperativ Woche 66	54/140 (38,6 %)	35/122 (28,7 %)
Postoperativ Woche 78	47/138 (34,1 %)	24/119 (20,2 %)
Postoperativ Woche 90	43/137 (31,4 %)	25/116 (21,6 %)
Postoperativ Woche 102	33/136 (24,3 %)	19/116 (16,4 %)

a: Die Rücklaufquote ist definiert als der Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben (n), bezogen auf diejenigen, die zu dem Zeitpunkt noch am Leben waren (N)
Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 der Studie in die Studienarme B und C randomisiert wurden.

EV: Enfortumab vedotin; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*)

Die Rücklaufquoten des FACT-Bl-Cys unterscheiden sich zum Baseline-Zeitpunkt zwischen den beiden Studienarmen. Im EV+P-Arm haben zur Baseline 94,1 % der Patienten den Fragebogen ausgefüllt, im Gegensatz zu 73,6 % im Kontrollarm. Zum ersten Erhebungszeitpunkt post-Baseline (in Woche 9 nach der Operation) liegt die Rücklaufquote im Kontrollarm bei 61,4 %.

Da sich als Konsequenz des Studiendesigns die Erhebungen zwischen den Studienarmen unterscheiden, werden die Ergebnisse über ein lineares gemischtes Modell mit zufälligen Effekten auf Subjektebene ausgewertet (Tabelle 4-54).

Deskriptiv werden die Werte im Verlauf über die gesamte Beobachtungsdauer sowohl tabellarisch (in Anhang 4-G) als auch graphisch (Abbildung 4-8 bis Abbildung 4-14) dargestellt.

Tabelle 4-54: FACT-Bl-Cys, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Lineares gemischtes Modell

Studie	**EV + P (N = 170)**		**RC + PLND (N = 174)**		**EV + P vs. RC + PLND**		
	N	**LS-Mittelwert (SE) 95% KI**	**N**	**LS-Mittelwert (SE) 95% KI**	**LS-Mittelwert (SE)**	**95% KI**	**p-Wert**
ITT2-Population							
FACT-Bl-Cys; Gesamtscore							
EV-303	157	-3,16 (1,29) [-5,70; -0,62]	104	-1,80 (1,68) [-5,11; 1,51]	-1,36 (2,12)	[-5,54; 2,81]	0,5207
						Hedges' g -0,08 [-0,33; 0,17]	
FACT-Bl-Cys; Ergebnisse für die einzelnen Subscores							
FACT-G							
EV-303	157	-4,03 (0,91) [-5,82; -2,25]	104	-3,51 (1,18) [-5,84; -1,18]	-0,53 (1,49)	[-3,46; 2,41]	0,7241
						Hedges' g -0,05 [-0,29; 0,20]	
FACT-Bl-Cys; Bl-Cys-Subscale							
EV-303	157	1,02 (0,49) [0,06; 1,99]	104	1,59 (0,64) [0,32; 2,85]	-0,56 (0,81)	[-2,16; 1,03]	0,4867
						Hedges' g -0,09 [-0,34; 0,16]	
Körperliches Wohlbefinden							
EV-303	157	-2,11 (0,28) [-2,66; -1,57]	104	-1,25 (0,36) [-1,96; -0,53]	-0,87 (0,46)	[-1,77; 0,03]	0,0581
						Hedges' g -0,24 [-0,49; 0,01]	

Studie	EV + P (N = 170)		RC + PLND (N = 174)		EV + P vs. RC + PLND		
	N	LS-Mittelwert (SE) 95% KI	N	LS-Mittelwert (SE) 95% KI	LS-Mittelwert (SE)	95% KI	p-Wert
ITT2-Population							
Soziales/familiäres Wohlbefinden							
EV-303	157	-0,71 (0,33) [-1,37; -0,05]	104	-1,30 (0,44) [-2,17; -0,43]	0,59 (0,55)	[-0,50; 1,68]	0,2856
						Hedges' g 0,14 [-0,11; 0,39]	
Emotionales Wohlbefinden							
EV-303	157	0,35 (0,24) [-0,13; 0,82]	104	0,64 (0,31) [0,03; 1,26]	-0,30 (0,39)	[-1,08; 0,48]	0,4503
						Hedges' g -0,10 [-0,34; 0,15]	
Funktionales Wohlbefinden							
EV-303	157	-1,42 [0,31] [-2,03; -0,82]	104	-1,70 [0,41] [-2,51; -0,88]	0,27 [0,52]	[-0,74; 1,29]	0,5980
						Hedges' g 0,07 [-0,18; 0,32]	

Lineares gemischtes Modell mit den Faktoren Behandlung; Zeit (kontinuierlich); Baseline-Wert und Behandlung*Zeit
Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 der Studie in die Studienarme B und C randomisiert wurden.

EV: Enfortumab vedotin; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate (*Least Squares*); PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*); SE: Standardfehler (*Standard Error*)

Die Werte für den Gesamtscore des FACT-Bl-Cys (siehe Anhang 4-G) lagen zum Beginn der Studie in einer vergleichbaren Größenordnung (118,22 vs. 111,44 Punkte). Die mittlere Änderung, die im Verlauf der Studie beobachtet wurde, lag bei -3,16 bzw. -1,80 Punkten mit einem nicht signifikanten Unterschied von -1,36 Punkten zwischen den Studienarmen (p = 0,5207).

Für keine der einzelnen Subskalen, aus denen sich der FACT-Bl-Cys zusammensetzt, wurden signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen beobachtet.

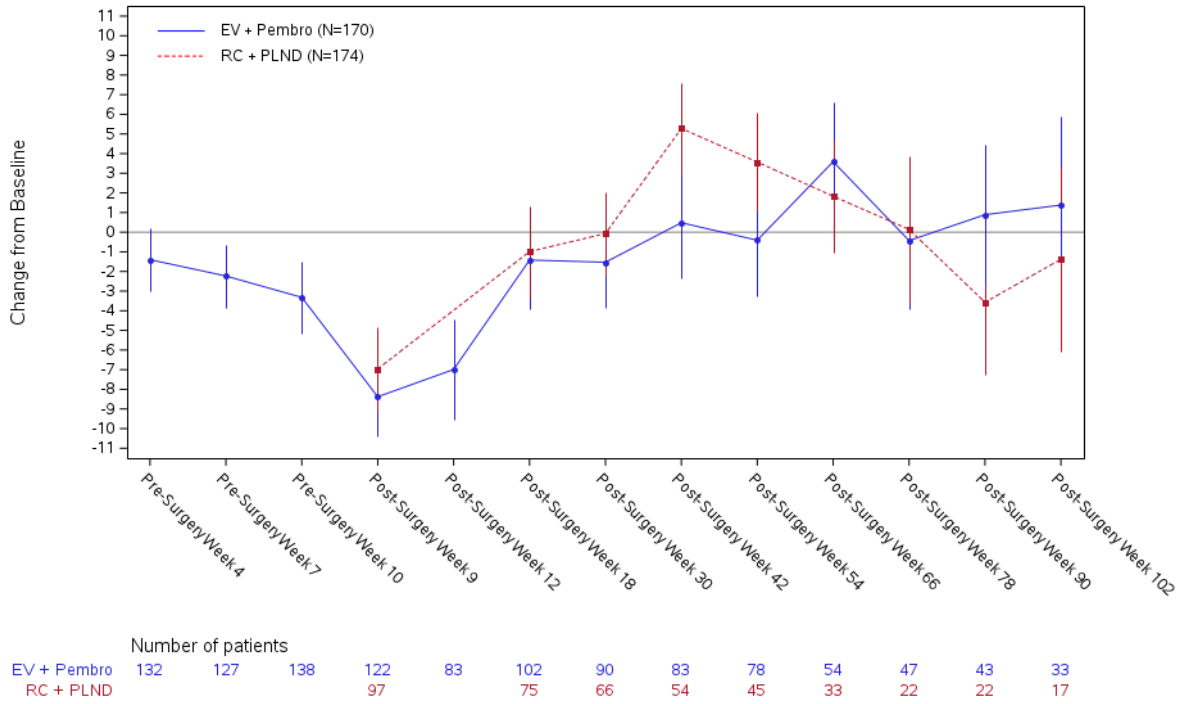


Abbildung 4-8: FACT-Bl-Cys, gesamt; Verlauf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert im Verlauf der Studie

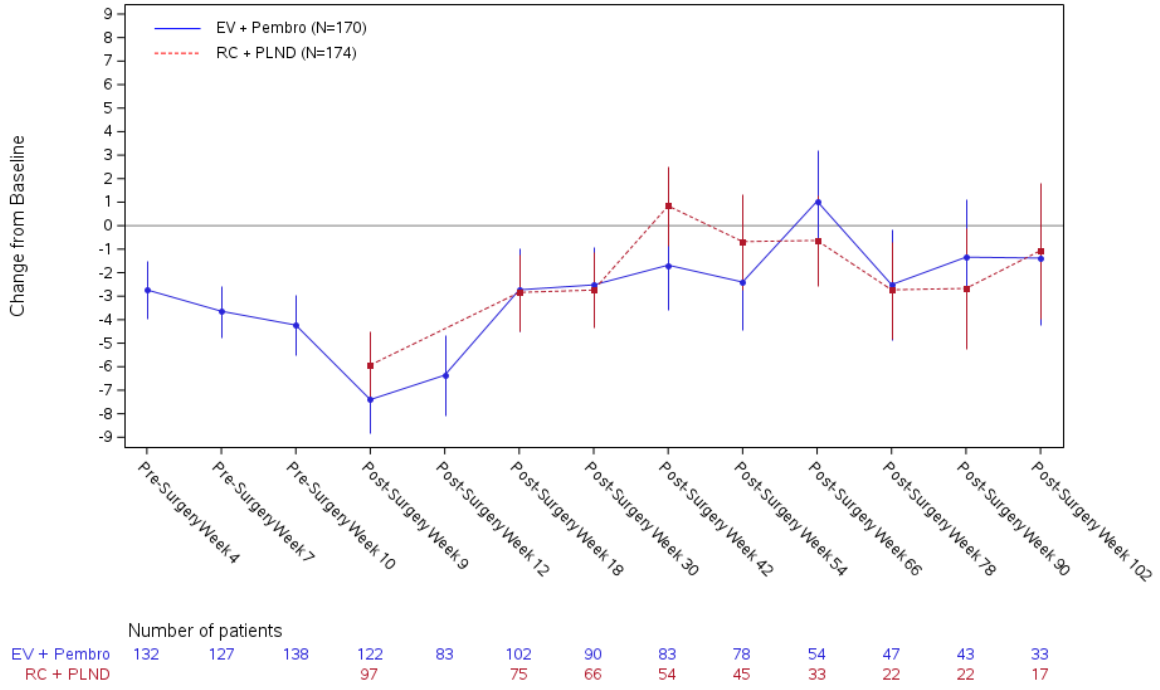


Abbildung 4-9: FACT-G; Verlauf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert im Verlauf der Studie

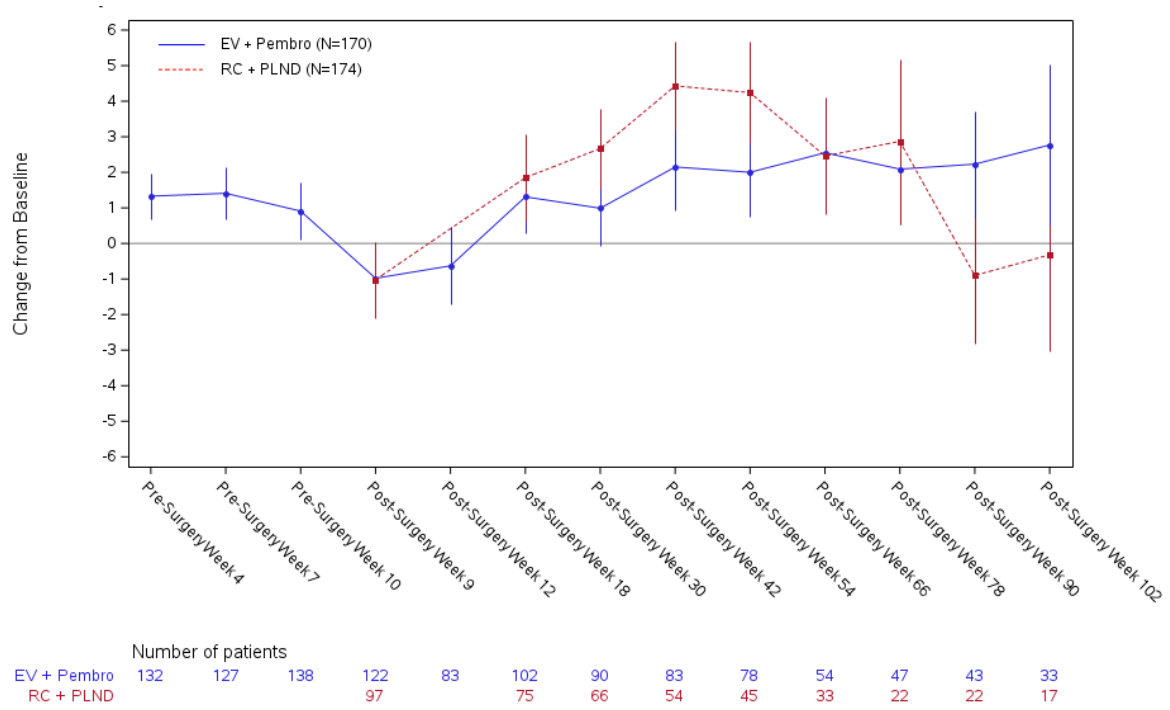


Abbildung 4-10: FACT-Bl-Cys, Bl-Cys-Subskala; Verlauf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert im Verlauf der Studie

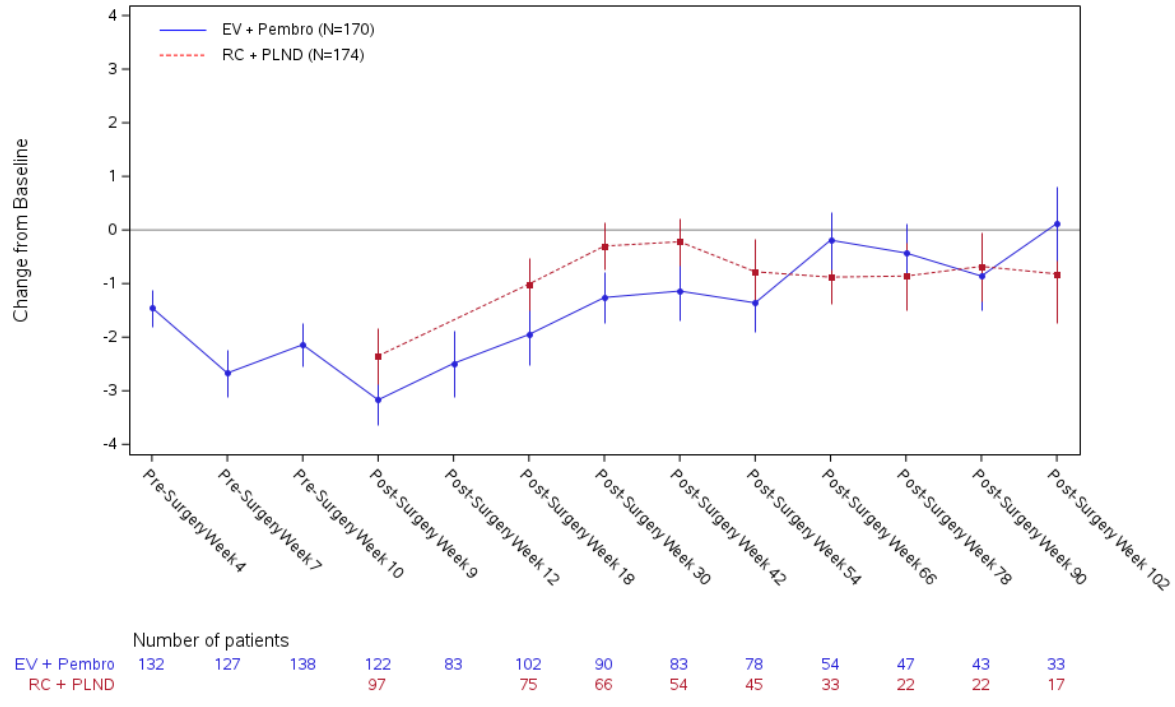


Abbildung 4-11: Körperliches Wohlbefinden (PWB); Verlauf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert im Verlauf der Studie

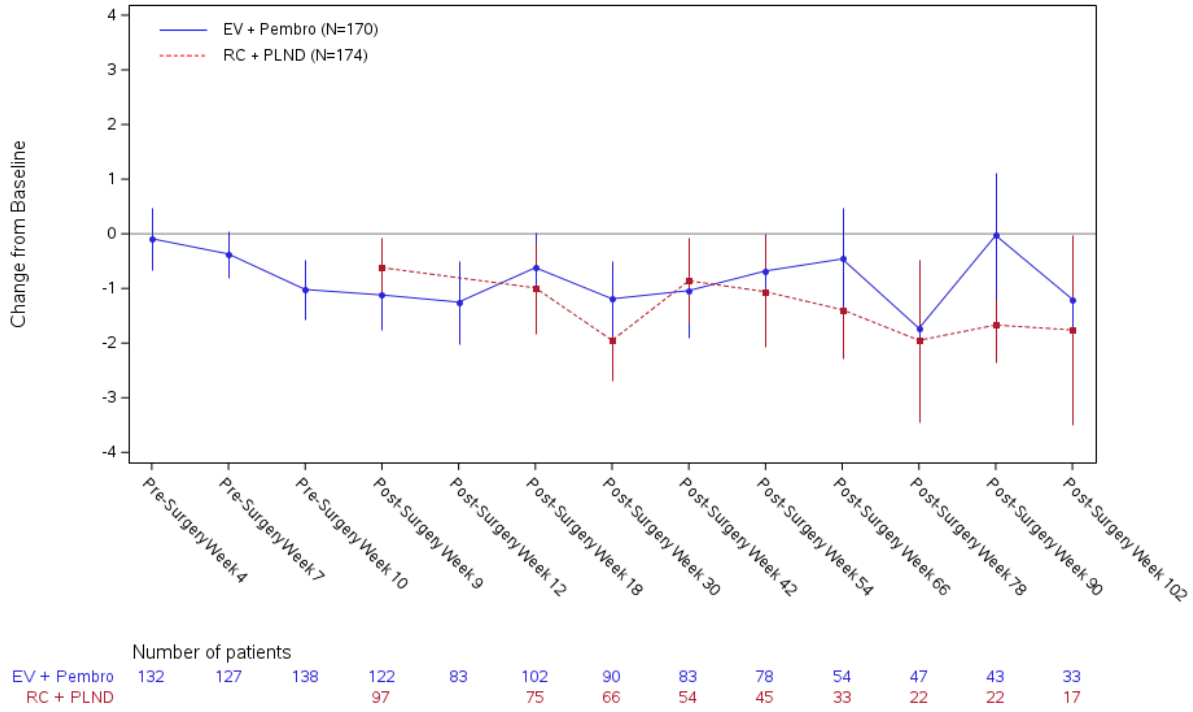


Abbildung 4-12: Soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB); Verlauf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert im Verlauf der Studie

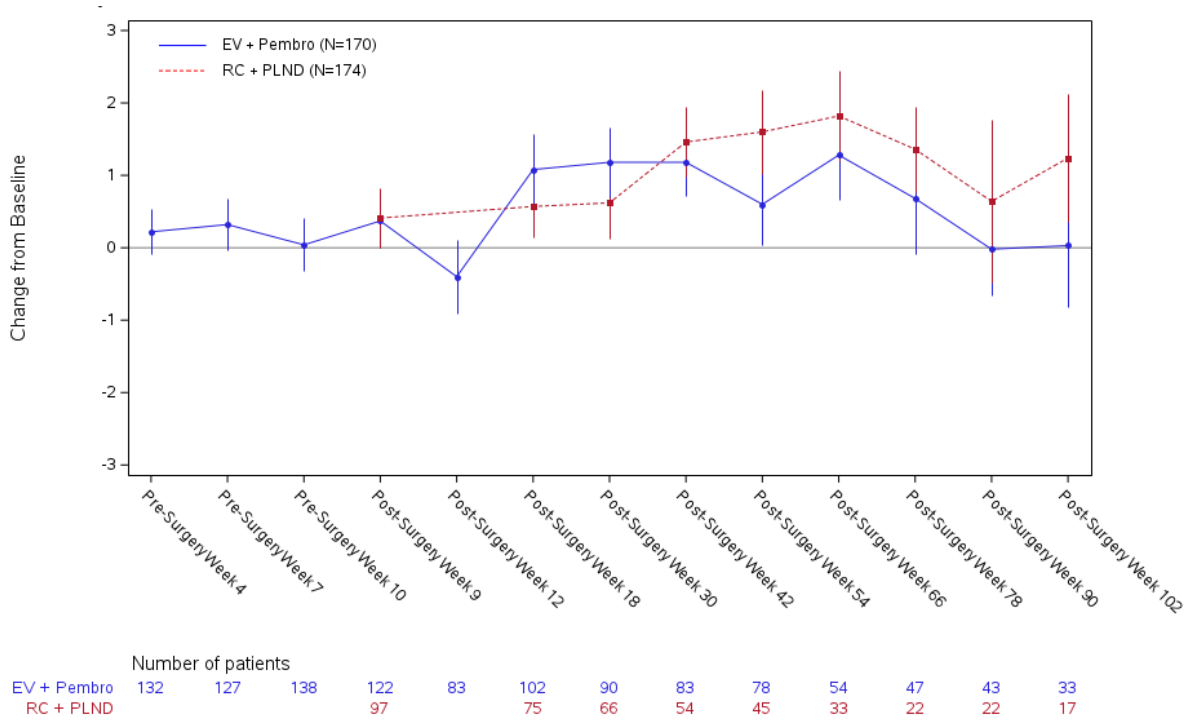


Abbildung 4-13: Emotionales Wohlbefinden (EWB); Verlauf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert im Verlauf der Studie

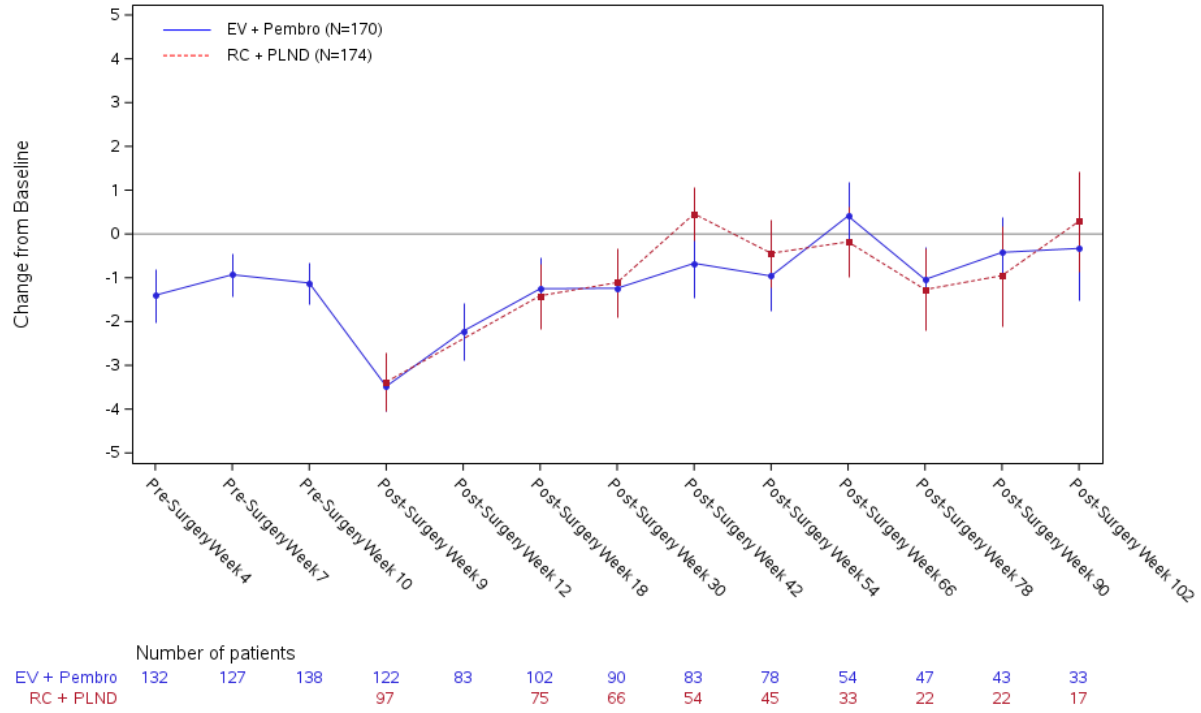


Abbildung 4-14: Funktionales Wohlbefinden (FWB); Verlauf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert im Verlauf der Studie

In guter Übereinstimmung mit den beobachteten Werten in Bezug auf den patientenberichteten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4) werden auch in den FACT-Bl-Cys-Skalen, die sich auf die körperliche Funktion beziehen (Functional Well-Being sowie Physical Well-Being) die schlechtesten mittleren Werte im Zeitraum kurz nach der Operation beobachtet. Nach dem Zeitpunkt Woche 9 nach der Operation wird eine Zunahme der Werte bzw. eine weniger ausgeprägte Änderung gegenüber dem Baseline-Wert beobachtet. Abweichend davon lassen sich in den Kategorien Soziales/Familie sowie Emotionen keine klaren Tendenzen beobachten.

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da lediglich eine einzige bewertungsrelevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann insgesamt von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Auf

Endpunktebene liegen keine zusätzlichen Aspekte vor, die diese Übertragbarkeit infrage stellen.

4.3.1.3.1.3.2 Endpunkt „Bladder Cancer Index (BCI)“ - RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Bladder Cancer Index (BCI)“

Studie	Operationalisierung
EV-303	**Definition** Der BCI ist ein validierter, krankheitsspezifischer Fragebogen zur Bewertung der Lebensqualität bei Patienten mit nicht-muskelinvasivem oder muskelinvasivem Blasenkarzinom. Er umfasst insgesamt 36 Einzelfragen (Items) zur Bewertung der Domänen Harn- (14 Items), Darm- (10 Items) und Sexualfunktion (12 Items). Jede Domäne umfasst wiederum 2 Subdomänen: „Function“, zur Erfassung der Häufigkeit der domänenspezifischen Krankheitssymptome, und „Bother“, zur Erfassung der mit diesen Symptomen individuell wahrgenommenen Belastung. Die Items werden mittels einer 4- oder 5-Punkte Likert Skala beantwortet; Domänen und Subdomänen werden dann standardisiert auf einer Skala von 0–100 zusammengefasst, wobei höhere Punktzahlen eine bessere Funktion und Lebensqualität anzeigen. **Erhebung** Der BCI wurde von den Patienten zu den folgenden Zeitpunkten in der Studie ausgefüllt: • Arm C (EV + P): – Screening – Jeweils an Tag 1 jedes 3-wöchigen neoadjuvanten Zyklus – Präoperativ (ca. 2 Wochen vor dem Eingriff) – Postoperatives Follow-up (ca. 6 Wochen nach dem Eingriff, kann mit der ersten Erhebung in der adjuvanten Phase zusammenfallen) – In der adjuvanten Phase jeweils an Tag 1 der Zyklen 1, 2, 4, 8 und 12 und im Follow-up Jahr 1 und 2 alle 12 Wochen – Bei Abbruch der Studienbehandlung erfolgt die Erhebung zum Zeitpunkt des Behandlungsendes und zum Safety Follow-up 30 Tage nach der letzten Behandlung Der Fragebogen wurde an dem Tag der Erhebung während neoadjuvanter/adjuvanter Behandlung ausgefüllt, bevor die Studienmedikation verabreicht wurde. • Arm B (RC + PLND): – Präoperativ (2 Wochen vor dem Eingriff) – Postoperatives Follow-up (ca. 6 Wochen nach dem Eingriff) – Anschließend alle 12 Wochen bis zum Ende von Jahr 1 – Alle 12 Wochen in Jahr 2 Im Rahmen der Studie EV-303wurde der BCI von geschultem Personal in den Studienzentren zur Verfügung gestellt und von den Patienten elektronisch ausgefüllt. Am Tag der Erhebung wurde der BCI ausgefüllt, nachdem EQ-5D und FACT-Bl-Cys ausgefüllt wurden.

Studie	Operationalisierung
	Auswertung Der Behandlungseffekt wurde über ein lineares gemischtes Modell geschätzt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.4). Aus diesem Modell wurde die Differenz der Behandlungseffekte als Differenz der kleinsten Quadrate-Mittelwerte („LS-Means“) berechnet. Der Standardfehler (*Standard Error*, SE), das zweiseitige 95%-KI und der p-Wert für die Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert über den gesamten Studienzeitraum werden angegeben. Die Rücklaufquote ist definiert als der Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben (n), bezogen auf diejenigen, die zu dem Zeitpunkt noch am Leben waren (N).
BCI: *Bladder Cancer Index*; EQ-5D: EuroQoL 5-Dimensionen; FACT-Bl-Cys: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder-Cystectomy*; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate (*Least Squares*); PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (*Patient-reported Outcome*); RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*); SE: Standardabweichung (*Standard Error*); VAS: Visuelle Analogskala	

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Bladder Cancer Index“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-303	niedrig	nein	ja	Ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie EV-303 handelt es sich um eine Phase-III-Zulassungsstudie mit hoher Aussagesicherheit. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die prädefinierten Endpunkte sind vollumfänglich im Studienbericht enthalten, es liegen somit keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (Abschnitt 4.3.1.2.2).

In der Studie waren weder die Patienten noch der behandelnde Arzt in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Ein Einfluss des unverblindeten Studiendesign auf den

patientenberichteten Endpunkt BCI kann nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts aufgrund der subjektiven Bewertung der Patienten und der Kenntnis der zugeteilten Studienbehandlung als „hoch“ eingestuft.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für BCI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Rücklaufquoten

	Rücklaufquote (n/N)[a]	
Visite	**EV +P (N = 170)**	**RC + PLND (N = 174)**
ITT2-Population		
Baseline	157/170 (92,4 %)	122/174 (70,1 %)
Präoperativ Woche 4	132/170 (77,6 %)	Nicht zutreffend, keine präoperative Phase
Präoperativ Woche 7	127/169 (75,1 %)	
Präoperativ Woche 10	138/168 (82,1 %)	
Postoperativ Woche 9	123/167 (73,7 %)	97/166 (58,4 %)
Postoperativ Woche 12	85/163 (52,1 %)	Keine Erhebung vorgesehen
Postoperativ Woche 18	107/160 (66,9 %)	73/149 (49,0 %)
Postoperativ Woche 30	95/150 (63,3 %)	65/141 (46,1 %)
Postoperativ Woche 42	85/146 (58,2 %)	54/134 (40,3 %)
Postoperativ Woche 54	80/140 (57,1 %)	47/124 (37,9 %)
Postoperativ Woche 66	54/140 (38,6 %)	34/122 (27,9 %)
Postoperativ Woche 78	47/138 (34,1 %)	24/119 (20,2 %)
Postoperativ Woche 90	43/137 (31,4 %)	22/116 (19,0 %)
Postoperativ Woche 102	33/136 (24,3 %)	18/116 (15,5 %)

a: Die Rücklaufquote ist definiert als der Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben (n), bezogen auf diejenigen, die zu dem Zeitpunkt noch am Leben waren (N)
Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 der Studie in die Studienarme B und C randomisiert wurden.

EV: Enfortumab vedotin; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*)

Die Rücklaufquoten unterscheiden sich zum Baseline-Zeitpunkt zwischen den beiden Studienarmen. Im EV+P-Arm haben zur Baseline 92,4 % der Patienten den Fragebogen ausgefüllt, im Gegensatz zu 70,1 % im Kontrollarm. Zum ersten Erhebungszeitpunkt post-Baseline (in Woche 9 nach der Operation) liegt die Rücklaufquote im Kontrollarm bei 58,4 %.

Da sich als Konsequenz des Studiendesigns die Erhebungen zwischen den Studienarmen unterscheiden, werden die Ergebnisse über ein lineares gemischtes Modell mit zufälligen Effekten auf Subjektebene ausgewertet.

Deskriptiv werden die Werte im Verlauf über die gesamte Beobachtungsdauer sowohl tabellarisch (in Anhang 4-G) als auch graphisch (Abbildung 4-15 bis Abbildung 4-17) dargestellt.

Tabelle 4-58: BCI, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Lineares gemischtes Modell

	EV + P (N=170)		RC +PLND (N=174)		EV + P vs. RC + PLND		
	N	LS-Mittelwert (SE) 95% KI	N	LS-Mittelwert (SE) 95% KI	LS-Mittelwert (SE)	95% KI	p-Wert
ITT2-Population							
Darmfunktion							
EV-303	154	-4,40 (0,84) [-6,05; -2,74]	100	-5,68 (1,14) [-7,92; -3,44]	1,28 (1,41)	[-1,50; 4,07]	0,3654
						Hedges' g 0,12 [-0,13; 0,37]	
Sexuelle Funktion							
EV-303	149	-10,42 (1,23) [-12,85; -7,98]	94	-14,59 (1,67) [-17,87; -11,31]	4,18 (2,07)	[0,09; 8,26]	0,0451
						Hedges' g 0,27 [0,01; 0,53]	
Harnwegsfunktion							
EV-303	154	0,02 (0,98) [-1,92; 1,96]	100	-1,91 (1,34) [-4,56; 0,73]	1,93 (1,67)	[-1,36; 5,23]	0,2493
						Hedges' g 0,15 [-0,10; 0,40]	

Lineares gemischtes Modell mit den Faktoren Behandlung; Zeit (kontinuierlich); Baseline-Wert und Behandlung*Zeit
Die ITT2-Population umfasst alle Patienten, die in Stufe 2 der Studie in die Studienarme B und C randomisiert wurden.

EV: Enfortumab vedotin; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate (*Least Squares*); P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*); SE: Standardfehler (*Standard Error*)

In allen drei BCI-Domänen (Darmfunktion, sexuelle Funktion und Harnwegsfunktion) waren die beobachteten Punktwerte zum Baseline-Zeitpunkt vergleichbar mit jeweils 85,61 vs. 83,49 Punkten, 49,74 vs. 43,65 Punkten und 83,11 vs. 74,54 Punkten.

In der vergleichenden Analyse waren die Gruppenunterschiede in Bezug auf die Darmfunktion (1,28 [-1,50; 4,07], p = 0,3654) und die Harnwegsfunktion (1,93 [-1,36; 5,23], p = 0,2493) nicht signifikant unterschiedlich.

In der Domäne „Sexuelle Funktion“ ergab sich. ein signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab vedotin + Pembrolizumab mit einer Mittelwertdifferenz von 4,18 [0,09; 8,26] Punkten (p = 0,0451). Aus der standardisierten Mittelwertdifferenz mit einem Hedges‘ g von 0,27 [0,01; 0,53] lässt sich kein eindeutig klinisch relevanter Unterschied ableiten.

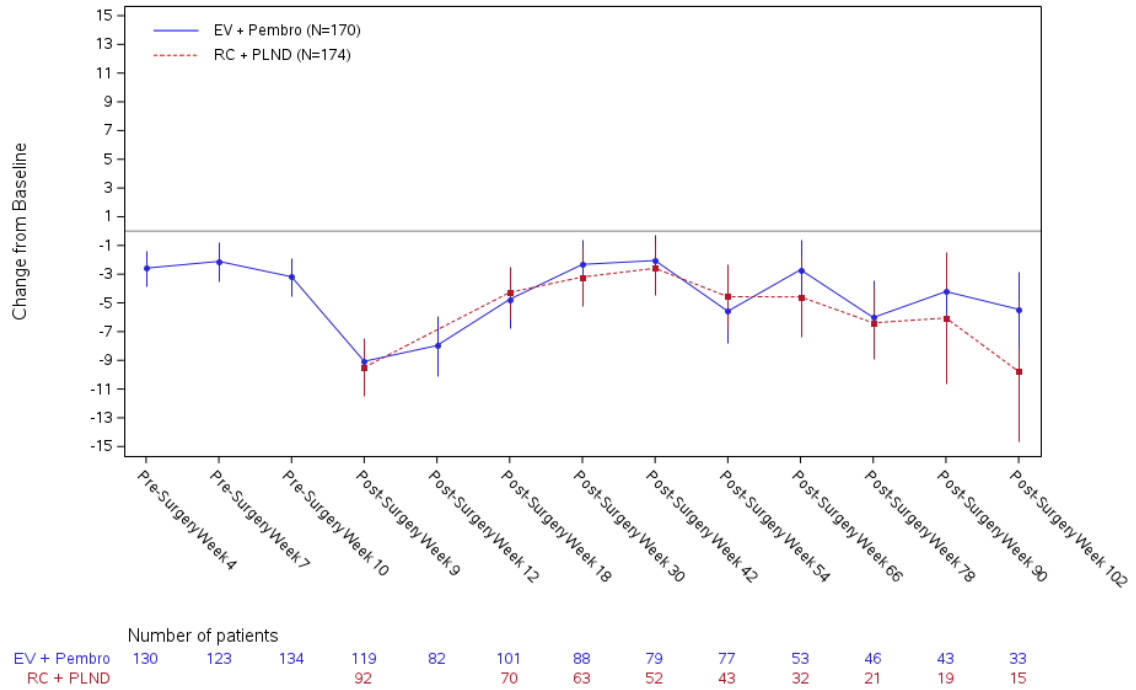


Abbildung 4-15: BCI, Domäne „Darmfunktion“; Verlauf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert im Verlauf der Studie

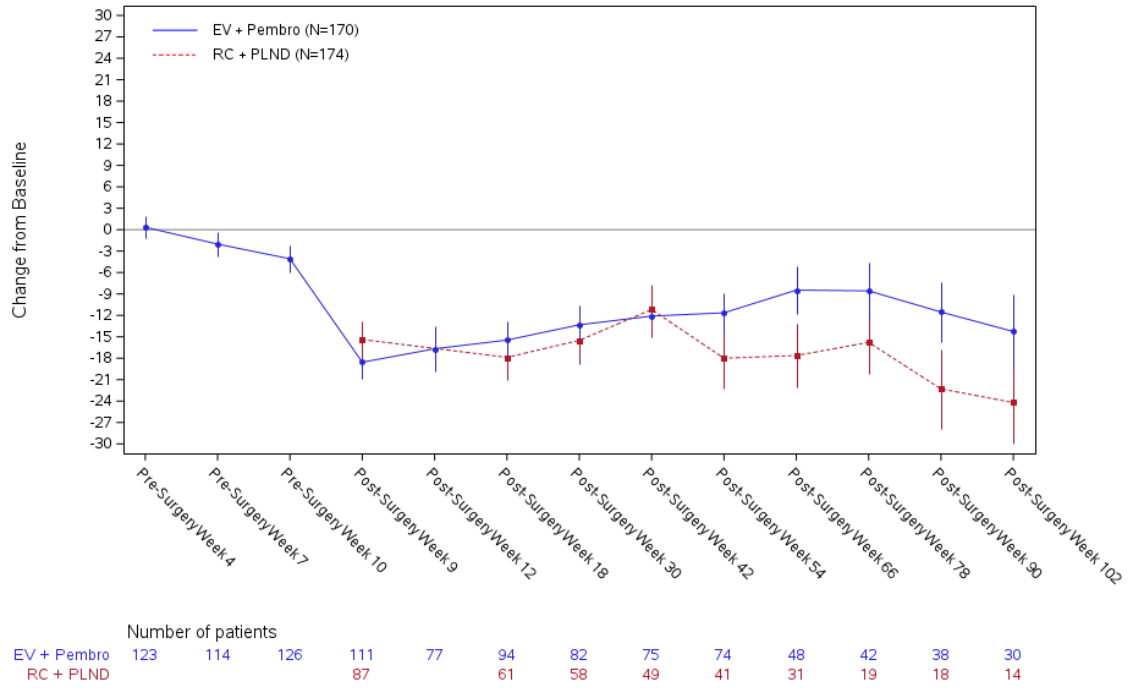


Abbildung 4-16: BCI, Domäne „Sexuelle Funktion“; Verlauf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert im Verlauf der Studie

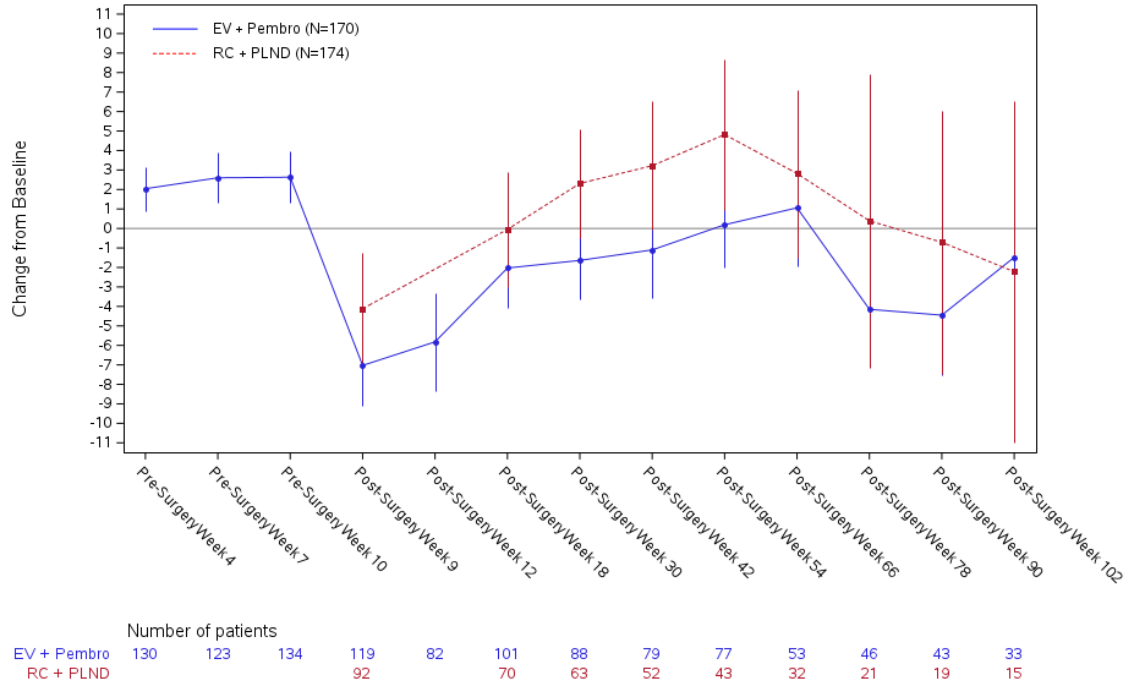


Abbildung 4-17: BCI, Domäne „Harnwegsfunktion“; Verlauf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert im Verlauf der Studie

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen

quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da lediglich eine einzige bewertungsrelevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann insgesamt von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Auf Endpunktebene liegen keine zusätzlichen Aspekte vor, die diese Übertragbarkeit infrage stellen.

4.3.1.3.1.4 Endpunktkategorie Sicherheit

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Durch das unterschiedliche Behandlungskonzept in den beiden Studienarmen der Studie EV-303 (perioperative Behandlung im Vergleich mit einer alleinigen Operation, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) sind unerwünschte Ereignisse im EV+P-Arm präoperativ, operativ und postoperativ strukturiert erhoben worden, im Kontrollarm jedoch lediglich in der operativen Phase. Als Konsequenz ergibt sich eine unterschiedliche Beobachtungsdauer in den beiden Behandlungsarmen von im Mittel 8,6 Monaten im EV-P-Arm gegenüber im Mittel 1,0 Monaten im Kontrollarm.

Gemäß Dossiervorlage sind bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern primär Ereigniszeitanalysen durchzuführen, da nur diese die unterschiedliche Beobachtungszeit adäquat berücksichtigen. Im vorliegenden Studiendesign sind Ergebnisse solcher Ereigniszeitanalyen jedoch gegebenenfalls nur eingeschränkt interpretierbar, da ein hoher Anteil der Patienten im Kontrollarm früh zensiert wird. Aus diesem Grund werden die Ereigniszeitanalysen durch verschiedene Darstellungen und Auswertungen ergänzt. In den folgenden Abschnitten finden sich dementsprechend:

- Angaben zur Operationalisierung und Bewertung des Verzerrungspotenzials (Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2)
- Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen (Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3)
- Deskriptive Darstellung der Ereignisse nach Studienphase (Abschnitt 4.3.1.3.1.4.4)
- Separate Auswertung: Unerwünschte Ereignisse in der operativen Phase (Abschnitt 4.3.1.3.1.4.5)

4.3.1.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse – Operationalisierung und Verzerrungspotenzial

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse (UE)“

Studie	Operationalisierung
EV-303	**Definition** Ein UE ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten, das zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels in Zusammenhang stand, unabhängig davon, ob es als arzneimittelbedingt angesehen wurde oder nicht. Ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (*Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE) ist definiert als ein neu auftretendes oder sich verschlimmerndes unerwünschtes Ereignis nach der ersten Dosis der Studienmedikation

Studie	Operationalisierung
	Der Schweregrad der Nebenwirkungen wurde nach CTCAE, Version 4.0, bewertet. Schwere unerwünschte Ereignisse schließen dabei UE der CTCAE Grade 3, 4 und 5 ein. Alle UE wurden anhand von PT und SOC unter Verwendung des MedDRA Version 28.0 kodiert. Ein UE wurde als schwerwiegend klassifiziert, wenn mindestens eins der folgenden Kriterien zutraf: • Tödlich • Lebensbedrohlich, ein UE, welches den Patienten in unmittelbare Gefahr brachte zu sterben (Hinweis: Diese Klassifizierung galt nicht für ein UE, das hypothetisch zum Tod hätte führen können, wenn es schwerer gewesen wäre). • Behinderung/signifikante Beeinträchtigung: Ein UE, das zu einer anhaltenden oder signifikanten Unfähigkeit oder zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Fähigkeit des Patienten führte, normale Lebensfunktionen auszuführen. • Hospitalisierung: Das UE führte zu einem Krankenhausaufenthalt oder verlängerte einen bestehenden stationären Krankenhausaufenthalt. Krankenhausaufenthalte für elektive medizinische oder chirurgische Eingriffe oder Behandlungen, die vor der der Studie geplant wurden, ohne dass eine Verschlechterung eingetreten war, oder Routineuntersuchungen waren keine SUE im Sinne dieses Kriteriums. • Kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler: Ein UE bei einem Kind oder Fötus eines Studienteilnehmers, der dem Studienmedikament vor der Empfängnis oder während der Schwangerschaft ausgesetzt war. • Neue Krebserkrankung, d. h. eine andere als die, weswegen der Patient in die Studie eingeschlossen wurde (nicht Bestandteil der offiziellen SUE-Definition des ICH (*International Council for Harmonisation*), musste dem Sponsor jedoch innerhalb von 24 Stunden mitgeteilt werden, um bestimmten lokalen Anforderungen gerecht zu werden) • Überdosis (aus Versehen oder mit Absicht): Jedes UE, welches mit einer Überdosis in Verbindung steht, wurde aus Dokumentationsgründen als SUE eingestuft. Eine Überdosis, welche nicht mit einem unerwünschten Ereignis in Verbindung steht, wurde als „nicht schwerwiegendes Ereignis von klinischem Interesse“ gewertet und musste innerhalb von 24 Stunden berichtet werden. • Medizinisch relevant: Ein UE erfüllte keines der oben genannten Kriterien, hätte aber den Patienten gefährden können und möglicherweise einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderlich gemacht, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern **Erhebung** Unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie EV-303 bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (alle UE) erhoben (bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation im Fall von schwerwiegenden UE). Bei der Auswertung der UE werden unterschiedliche Studienphasen berücksichtigt: • <u>Präoperative Phase (nur Studienarm C, EV + P)</u> Die präoperative Phase startet mit der ersten Gabe der Studienmedikation (nicht die Operation) und dauert bis zum Datum des operativen Eingriffs an. Wenn kein operativer Eingriff vorgenommen wird, endet die präoperative Phase 30 Tage (90 Tage für die Beobachtung von SUE) nach der letzten Behandlung mit Studienmedikation. • <u>Operative Phase</u> Die operative Phase beginnt am Tag der Operation und dauert bis zu dem Zeitpunkt, an dem die erste postoperative Studienmedikation verabreicht wird. Bei Patienten, für die keine postoperative Behandlung vorgesehen ist oder die keine postoperative Behandlung bekommen haben, endet die präoperative/operative Phase 30 Tage (90 Tage für die Beobachtung von SUE) nach der RC.

Studie	Operationalisierung
	• Postoperative Phase Die postoperative Phase startet am Tag der ersten postoperativen Behandlung und endet 30 Tage (90 Tage für die Beobachtung von SUE) nach Administration der letzten Studienmedikation. • Kombinierte Phase Die kombinierte Phase umfasst jeweils sowohl die präoperative/operative als auch die postoperative Phase. In den Fällen, wo keine postoperative Behandlung stattfindet, entspricht die kombinierte Phase der präoperativen/operativen Phase. **Auswertung** Für den Endpunkt UE erfolgte die Auswertung aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern als Ereigniszeitanalyse unter Verwendung eines Cox-Proportional-Hazards-Modell und eines Log-Rank Tests. Die Auswertung wurde unstratifiziert und über die gesamte Studiendauer (= kombinierte Phase) durchgeführt. Die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse werden für die gesamte Studiendauer deskriptiv für beide Studienarme dargestellt. Neben den Auswertungen zu den UE differenziert nach Schweregrad (schwere und schwerwiegende UE) wurde die Gesamtrate an UE für die Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Die Darstellung erfolgt ergänzend, da bei der Erfassung aller beobachteten UE auch Ereignisse mit unklarer Patientenrelevanz eingeflossen sind. Ereignisse nach SOC und PT werden nur dargestellt, wenn die Ereignisse bei ≥ 10 % der Patienten (5 % bei schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen) in einem Behandlungsarm und/oder bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten. Für UE, die nach diesen Einschlusskriterien ausgewählt wurden, werden folgende Ergebnisse dargestellt: • Deskriptive Darstellung von UE, die im Interventionsarm aufgetreten sind, differenziert nach der Studienphase, in der sie aufgetreten sind, d. h. aufgeteilt nach präoperativer Phase, operativer Phase und postoperativer Phase (für den EV+P-Studienarm) • Binäre Auswertung (CMH-Test) in der operativen Phase (Intervention vs. Kontrolle)

CMH: Cochran Mantel Haenszel; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs; PT: *Preferred Term*; SOC*: System Organ Class*; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-303	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie EV-303 handelt es sich um eine Phase-III-Zulassungsstudie mit hoher Aussagesicherheit. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die prädefinierten Endpunkte sind vollumfänglich im Studienbericht enthalten, es liegen somit keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (Abschnitt 4.3.1.2.2).

In der Studie waren weder der Patient noch der behandelnde Arzt in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. In Abhängigkeit von der Art des aufgetretenen unerwünschten Ereignisses kann aus diesem Design eine Verzerrung der Ergebnisse resultieren. Zusätzlich führen studienspezifische Aspekte, die sich aus den unterschiedlichen Behandlungskonzepten in Interventions- und Kontrollarm ergeben, zu Schwierigkeiten in der Interpretation der Ergebnisse: Patienten wurden im Kontrollarm weder vor noch nach der Operation regelhaft mit einer systemischen Studienintervention behandelt, so dass die Beobachtungsdauer für UE im Kontrollarm systematisch verkürzt ist.

Das Verzerrungspotenzial für alle Auswertungen zu Sicherheit und Verträglichkeit ist in der Studie EV-303 als „hoch“ einzustufen.

4.3.1.3.1.4.3 Ereigniszeitanalysen für unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen (Gesamtraten)

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; gesamte Studiendauer, Ereigniszeitanalyse

Studie	EV + P (N = 167)		RC + PLND (N = 159)		EV + P vs. RC + PLND
	Patienten mit Ereignis, n (%)	Median in Monaten [95%-KI][a]	Patienten mit Ereignis, n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	Hazard Ratio[b] [95%-KI] p-Wert[c]
SAF2-Population					
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse					
EV-303	167 (100,0 %)	0,26 [0,20; 0,26]	103 (64,8 %)	0,46 [0,16; 1,02]	1,714 [1,329; 2,210] p < 0,0001
Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse					
EV-303	120[d] (71,9 %)	2,96 [2,66; 3,61]	73 (45,9 %)	1,38 [1,15; 1,41]	0,530 [0,370; 0,761] p = 0,0005
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse					
EV-303	98[d] (58,7 %)	5,88 [4,11; 8,05]	65 (40,9 %)	Nicht erreicht [NC; NC]	0,694 [0,484; 0,995] p = 0,0470
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten[e]					
EV-303	81 (48,5 %)	8,34 [6,77; 14,06]	0 (0,0 %)	Nicht erreicht [NC; NC]	NC [NC; NC] p < 0,0001

a: KI berechnet über die Brookmeyer-Crowley Methode.

b: Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell

c: p-Wert erhalten aus einem unstratifizierten Log-Rank-Test

d: Die Angabe weicht gegenüber den Angaben im CSR um einen Patienten ab. Für die CSR-Auswertung wurden die MedDRA V28.0 PTs "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" und "Disease progression" ohne Bezug zur Studienmedikation ausgeschlossen. Eine solche Einschränkung wurde für die vorliegende Darstellung nicht vorgenommen.

e: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, beinhalten den Abbruch der Behandlung mit Enfortumab vedotin oder Pembrolizumab oder beider Wirkstoffe („any drug“)

Die SAF2-Population umfasst alle Patienten der ITT2-Population, die mindestens eine Dosis Studienintervention erhalten haben. Als „Studienintervention” wurde auch die Operation gewertet.

EV: Enfortumab vedotin; KI: Konfidenzintervall; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; NC: nicht berechnet (*Not Calculated*); RC: radikale Zystektomie *(Radical Cystectomy*)

Über eine mittlere Beobachtungsdauer von 8,6 Monaten ist im EV+P-Arm bei allen Patienten (100 %) ein Ereignis eingetreten, im Kontrollarm über eine mittlere Beobachtungsdauer von 1 Monat bei 64,8 % der Patienten. Als Ergebnis der Ereigniszeitanalyse ergibt sich ein HR von

1,714 [1,329; 2,210], p < 0,0001. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wird ergänzend berücksichtigt.

Bei 71,9 % bzw. 58,7 % der Patienten im EV+P-Arm und in 45,9 % bzw. 40,9 % der Patienten im Kontrollarm wurden schwere bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet. Die Erfassung erfolgte über eine mittlere Beobachtungsdauer von 10,2 bzw. 2,9 Monaten für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Aus den durchgeführten Ereigniszeitanalysen ergeben sich die folgenden Effektschätzer zugunsten von Enfortumab vedotin: HR = 0,530 [0,370; 0,761], p = 0,0005 für schwere UE und HR = 0,694 [0,484; 0,995], p = 0,0470 für schwerwiegende UE.

48,5 % der Patienten im EV+P-Arm haben die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Im Kontrollarm war ein Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nicht möglich, die Intervention ist eine Operation. Aufgrund der Anzahl von 0 Ereignissen im Kontrollarm ließ sich kein Hazard Ratio berechnen. Aus dem Log-Rank-Test ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enfortumab vedotin + Pembrolizumab (p < 0,0001).

Häufige SOC und PT (insgesamt), sowie Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen einzelner Ereignisse (SOC und PT) inklusive zugehöriger Kaplan-Meier-Kurven werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und sind in Anhang 4-G dargestellt.

Kaplan-Meier-Kurven (Gesamtraten)

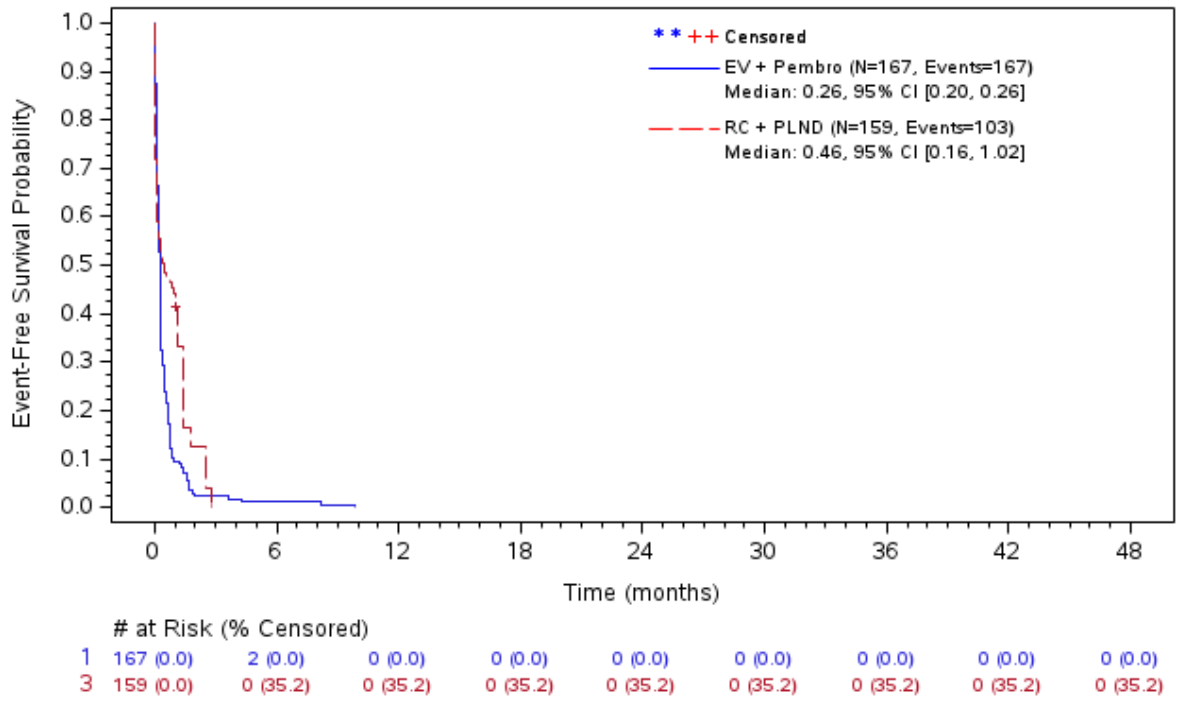


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve, Unerwünschte Ereignisse (gesamte Beobachtungsdauer, SAF2)

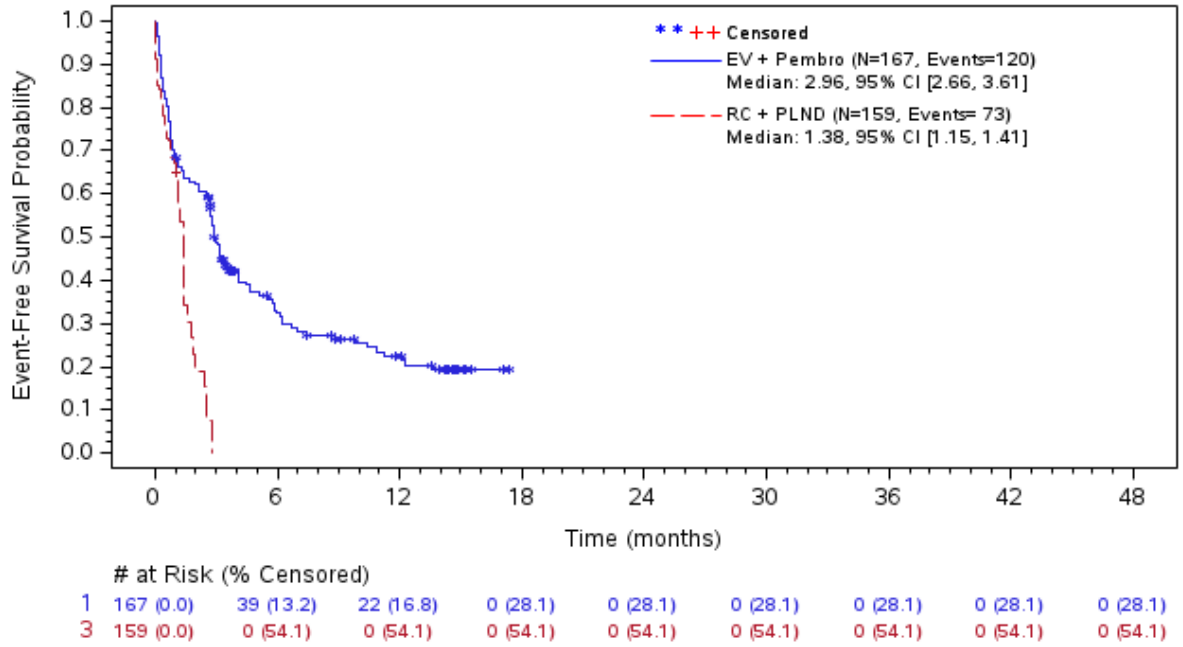


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve, Schwere unerwünschte Ereignisse (gesamte Beobachtungsdauer, SAF2)

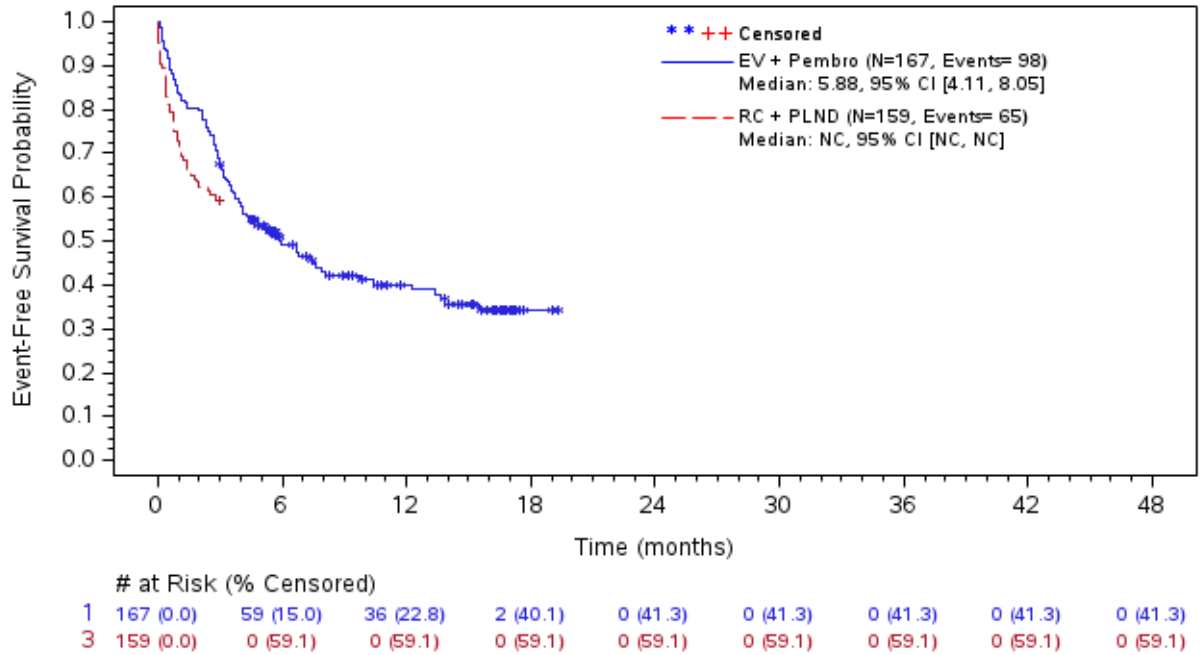


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gesamte Beobachtungsdauer, SAF2)

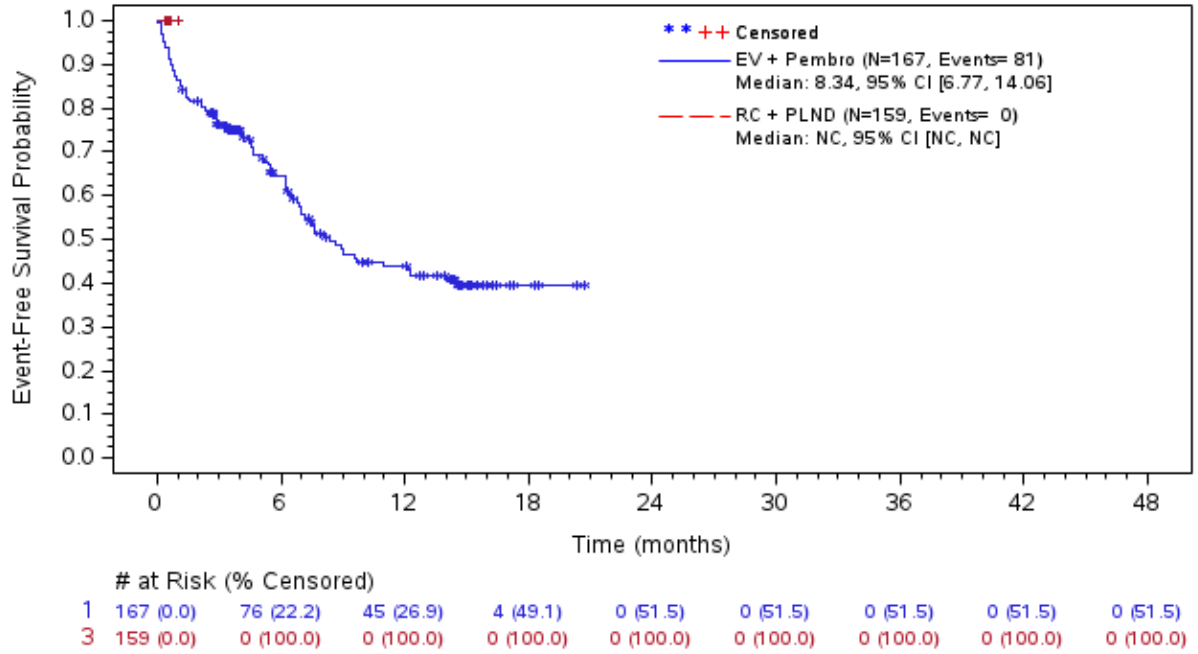


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve, Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (gesamte Beobachtungsdauer, SAF2)

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da lediglich eine einzige bewertungsrelevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann insgesamt von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Auf Endpunktebene liegen keine zusätzlichen Aspekte vor, die diese Übertragbarkeit infrage stellen.

4.3.1.3.1.4.4 Deskriptive Darstellung der Ereignisse nach Studienphase

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-62: Unerwünschte Ereignisse in der Studie EV-303 (Gesamtraten)

Kategorie	**EV + P (N=167)** **Mittlere Beobachtungsdauer 8,6 Monate**	**RC + PLND (N=159)** **Mittlere Beobachtungsdauer 1 Monat**
SAF2-Population		
UE, gesamt	167 (100,0 %)	103 (64,8 %)
Schwere UE	120[a] (71,9 %)	73 (45,9 %)
Schwerwiegende UE	98[a] (58,7 %)	65 (40,9 %)
UE, die zum Therapieabbruch geführt haben[b]	81 (48,5%)	-

a: Die Angabe weicht gegenüber den Angaben im CSR um einen Patienten ab. Für die CSR-Auswertung wurden die MedDRA V28.0 PTs "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" und "Disease progression" ohne Bezug zur Studienmedikation ausgeschlossen. Eine solche Einschränkung wurde für die vorliegende Darstellung nicht vorgenommen.
b: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, umfassen den Abbruch der Behandlung mit Enfortumab vedotin oder Pembrolizumab oder beider Wirkstoffe („any drug“)

Die SAF2-Population umfasst alle Patienten der ITT2-Population, die mindestens eine Behandlung mit der Studienintervention erhalten haben. Als „Studienintervention” wurde auch die Operation gewertet.

EV: Enfortumab vedotin; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie *(Radical Cystectomy*)

Im Folgenden sind die häufigsten in der Studie EV-303 beobachteten unerwünschten Ereignisse nach Kategorie und Studienphase aufgeschlüsselt. Insgesamt sind keine neuen – für Enfortumab vedotin und/oder Pembrolizumab bisher unbekannten – Nebenwirkungen identifiziert worden. Die Sicherheitsprofile sind in den Fachinformationen zu Enfortumab vedotin [1] und Pembrolizumab [2] beschrieben und werden im vorliegenden therapeutischen Setting als handhabbar eingestuft.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Im vorliegenden Abschnitt in Tabelle 4-63 sind für den EV+P-Arm separat nach Studienphase alle Ereignisse (SOC/PT) gelistet, die bei mindestens 10 % der Patienten bzw. bei mindestens 10 Patienten in einem Arm aufgetreten sind. Eine vollständige Listung aller SOC und PT, die in der Studie insgesamt bei mindestens 10 % der Patienten bzw. bei mindestens 10 Patienten in einem Arm aufgetreten sind, befindet sich für beide Studienarme in Anhang 4-G.

Tabelle 4-63: Unerwünschte Ereignisse nach Studienphase (nur EV + P); mindestens 10 % oder mindestens 10 Patienten[a]

MedDRA SOC und PT	**EV + P (N = 167)**		
SOC PT	**Präoperativ**	**Operativ**	**Postoperativ**
SAF2-Population			
Gesamt	163 (97,6 %)	99 (59,3 %)	99 (59,3 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	82 (49,1 %)	39 (23,4 %)	55 (32,9 %)
Diarrhoe	39 (23,4 %)		27 (16,2 %)
Obstipation	24 (14,4 %)	11 (6,6 %)	15 (9,0 %)
Übelkeit	30 (18,0 %)	9 (5,4 %)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	132 (79,0 %)		50 (29,9 %)
Pruritus	59 (35,3 %)		28 (16,8 %)
Alopezie	54 (32,3 %)		
Ausschlag	36 (21,6 %)		
makulo-papulöser Ausschlag	22 (13,2 %)		
Trockene Haut	17 (10,2 %)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	44 (26,3 %)	36 (21,6 %)	41 (24,6 %)
Harnwegsinfektion	17 (10,2 %)	13 (7,8 %)	15 (9,0 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	75 (44,9 %)	14 (8,4 %)	33 (19,8 %)
Ermüdung/Fatigue	44 (26,3 %)		11 (6,6 %)
Asthenie	16 (9,6 %)		10 (6,0 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	56 (33,5 %)	22 (13,2 %)	40 (24,0 %)
Appetit vermindert	28 (16,8 %)		14 (8,4 %)
Hyperglykämie	17 (10,2 %)		
Erkrankungen des Nervensystems	74 (44,3 %)	13 (7,8 %)	43 (25,7 %)
Dysgeusie	40 (24,0 %)		14 (8,4 %)
Periphere sensorische Neuropathie	15 (9,0 %)		
Untersuchungen	59 (35,3 %)	9 (5,4 %)	35 (21,0 %)
Aspartataminotransferase erhöht	35 (21,0 %)		
Gewicht erniedrigt			11 (6,6 %)
Alaninaminotransferase erhöht	28 (16,8 %)		
Kreatinin im Blut erhöht	10 (6,0 %)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	37 (22,2 %)	20 (12,0 %)	26 (15,6 %)

MedDRA SOC und PT	**EV + P (N = 167)**		
SOC PT	**Präoperativ**	**Operativ**	**Postoperativ**
Anämie	20 (12,0 %)	20 (12,0 %)	14 (8,4 %)
Neutropenie	13 (7,8 %)		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		26 (15,6 %)	15 (9,0 %)
Schmerzen während eines Eingriffes		9 (5,4 %)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	23 (13,8 %)	10 (6,0 %)	17 (10,2 %)
Hämaturie	10 (6,0 %)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	28 (16,8 %)	7 (4,2 %)	15 (9,0 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	21 (12,6 %)		18 (10,8 %)
Augenerkrankungen	32 (19,2 %)		15 (9,0 %)
Tränensekretion verstärkt	13 (7,8 %)		
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		18 (10,8 %)	
Prostatakarzinom		17 (10,2 %)	
Psychiatrische Erkrankungen	12 (7,2 %)	7 (4,2 %)	10 (6,0 %)
Endokrine Erkrankungen	19 (11,4 %)		14 (8,4 %)
Hypothyreose			12 (7,2 %)
Leber- und Gallenerkrankungen	14 (8,4 %)		
Gefäßerkrankungen	14 (8,4 %)	8 (4,8 %)	

a: Ausgenommen „operative Phase“, für diese Studienphase sind UE auch dargestellt, wenn sie im Vergleichsarm bei mind. 10 % oder mindestens 10 Patienten aufgetreten sind (zur Schaffung von Konsistenz mit den Ereignissen auf SOC/PT-Ebene, für die in der operativen Phase zusätzliche binäre Auswertungen durchgeführt worden sind).

Die SAF2-Population umfasst alle Patienten der ITT2-Population, die mindestens eine Dosis Studienintervention erhalten haben. Als „Studienintervention” wurde auch die Operation gewertet.

EV: Enfortumab vedotin; KI: Konfidenzintervall; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie *(Radical Cystectomy*)

Die häufigsten in der Studie EV-303 bei Behandlung mit Enfortumab vedotin + Pembrolizumab insgesamt, d. h. über den gesamten Studienverlauf, aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (≥ 20 % der Patienten) waren Pruritus (38,3 %), Alopezie (32,3 %), Diarrhoe (25,1 %), Ermüdung (28,1 %), Anämie (24,0 %), verminderter Appetit (21,0 %), Dysgeusie (25,7 %), Obstipation (20,4 %), Übelkeit (24,0 %), Ausschlag (22,0 %), Harnwegsinfektion (24,0 %) und eine Erhöhung der Aspartataminotransferase im Blut (22,0 %) [53]. Auch bei der vorliegenden nach Studienphase aufgeschlüsselten Darstellung stellen dies

die häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse dar. Die meisten Ereignisse werden bereits in der präoperativen Phase berichtet.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Ausschließlich die Patienten im EV+P-Arm wurden in allen Studienphasen behandelt und gezielt auf unerwünschte Ereignisse beobachtet. Die häufigsten schweren UE (CTCAE ≥ 3), die bei der Behandlung mit EV + P aufgetreten sind, werden im Folgenden (Tabelle 4-64) separat nach Studienphase dargestellt.

Eine vollständige Listung aller schweren SOC und PT, die insgesamt im Verlauf der Studie bei mindestens 5 % der Patienten bzw. bei mindestens 10 Patienten in einem Arm aufgetreten sind, befindet sich für beide Studienarme in Anhang 4-G.

Tabelle 4-64: Schwere unerwünschte Ereignisse nach Studienphase (nur EV + P); mind. 5 % oder mind. 10 Patienten[a]

SOC PT	EV + P (N = 167)		
	Präoperativ	**Operativ**	**Postoperativ**
SAF2-Population			
Gesamt	70 (41,9 %)	53[b] (31,7 %)	56 (33,5 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (7,8 %)	25 (15,0 %)	22 (13,2 %)
Harnwegsinfektion		8 (4,8 %)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (5,4 %)	11 (6,6 %)	14 (8,4 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (10,2 %)	7 (4,2 %)	
Anämie		7 (4,2 %)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (8,4 %)		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		4 (2,4 %)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	21 (12,6 %)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		1 (0,6 %)	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		9 (5,4 %)	
Untersuchungen			9 (5,4 %)

SOC PT	EV + P (N = 167)		
	Präoperativ	**Operativ**	**Postoperativ**
a: Ausgenommen „operative Phase“, für diese Studienphase sind UE auch dargestellt, wenn sie im Vergleichsarm bei mind. 5 % oder mindestens 10 Patienten aufgetreten sind (zur Schaffung von Konsistenz mit den Ereignissen auf SOC/PT-Ebene, für die in der operativen Phase zusätzliche binäre Auswertungen durchgeführt worden sind). b: Die Angabe weicht gegenüber den Angaben im CSR um einen Patienten ab. Für die CSR-Auswertung wurden die MedDRA V28.0 PTs "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" und "Disease progression" ohne Bezug zur Studienmedikation ausgeschlossen. Eine solche Einschränkung wurde für die vorliegende Darstellung nicht vorgenommen. Die SAF2-Population umfasst alle Patienten der ITT2-Population, die mindestens eine Dosis Studienintervention erhalten haben. Als „Studienintervention” wurde auch die Operation gewertet. EV: Enfortumab vedotin; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie *(Radical Cystectomy*)			

Die häufigsten schweren unerwünschten Ereignisse, die in der Studie EV-303 bei Behandlung mit Enfortumab vedotin + Pembrolizumab insgesamt, d. h. über den gesamten Studienverlauf, aufgetreten sind (bei ≥ 5 % der Patienten), waren Harnwegsinfektionen (12,0 %), Anämie (9,0 %) und Neutropenie (6,0 %) [53]. Harnwegsinfektionen sind bei Patienten mit Harnblasenkrebs häufig und traten trotz der verkürzten Beobachtungsdauer auch bei 10,7 % der Patienten im Kontrollarm auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ausschließlich die Patienten im EV+P-Arm wurden in allen Studienphasen behandelt und gezielt auf unerwünschte Ereignisse beobachtet. Die häufigsten schwerwiegen UE, die bei der Behandlung mit Enfortumab vedotin + Pembrolizumab aufgetreten sind, werden im Folgenden (Tabelle 4-65) separat nach Studienphase dargestellt.

Eine vollständige Listung aller schwerwiegenden SOC und PT, die im Verlauf der Studie bei mindestens 5 % der Patienten bzw. bei mindestens 10 Patienten in einem Arm aufgetreten sind, befindet sich für beide Studienarme in Anhang 4-G.

Tabelle 4-65: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Studienphase (nur EV + P); mind. 5 % oder mind. 10 Patienten[a]

SOC PT	EV + P (N = 167)		
	Präoperativ	**Operativ**	**Postoperativ**
SAF2-Population			
Gesamt	45 (26,9 %)	43[b] (25,7 %)	43 (25,7 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (7,2 %)	21 (12,6 %)	22 (13,2 %)
Harnwegsinfektion		7 (4,2 %)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		8 (4,8 %)	9 (5,4 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		6 (3,6 %)	

SOC PT	EV + P (N = 167)		
	Präoperativ	**Operativ**	**Postoperativ**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	10 (6,0 %)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		1 (0,6 %)	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		10 (6,0 %)	

a: Ausgenommen „operative Phase“, für diese Studienphase sind UE auch dargestellt, wenn sie im Vergleichsarm bei mind. 5 % oder mindestens 10 Patienten aufgetreten sind (zur Schaffung von Konsistenz mit den Ereignissen auf SOC/PT-Ebene, für die in der operativen Phase zusätzliche binäre Auswertungen durchgeführt worden sind).

b: Die Angabe weicht gegenüber den Angaben im CSR um einen Patienten ab. Für die CSR-Auswertung wurden die MedDRA V28.0 PTs "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" und "Disease progression" ohne Bezug zur Studienmedikation ausgeschlossen. Eine solche Einschränkung wurde für die vorliegende Darstellung nicht vorgenommen.

Die SAF2-Population umfasst alle Patienten der ITT2-Population, die mindestens eine Dosis Studienintervention erhalten haben. Als „Studienintervention” wurde auch die Operation gewertet.

EV: Enfortumab vedotin; P: Pembrolizumab; PT: *Preferred Term;* SOC: *System Organ Class*

Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die in der Studie EV-303 bei Behandlung mit Enfortumab vedotin + Pembrolizumab insgesamt, d. h. über den gesamten Studienverlauf, aufgetreten sind (bei ≥ 2 % der Patienten), waren Harnwegsinfektionen (10,2 %), akute Nierenschädigung (4,8 %), Urosepsis (4,2 %), Pyelonephritis (3,6 %), Pneumonie (3,0 %), Sepsis (3,0 %) und mit jeweils 2,4 % Diarrhö, Hämaturie, Darmobstruktion und Dünndarmobstruktion [53]. Schwerwiegende Harnwegsinfektionen sind bei Patienten mit Harnblasenkarzinom häufig und traten trotz der verkürzten Beobachtungsdauer auch bei 9,4 % der Patienten im Kontrollarm auf.

Eine vollständige Listung aller schwerwiegenden SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten bzw. bei mindestens 10 Patienten in einem Arm aufgetreten sind, befindet sich für beide Studienarme in Anhang 4-G.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Im Kontrollarm erhielten die Patienten in der Regel keine prä- oder postoperative Studienmedikation. Aus diesem Umstand ergibt sich als Konsequenz, dass ein Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Kontrollarm nicht möglich war.

Eine vollständige Listung aller SOC und PT, die zum Therapieabbruch geführt haben, befindet sich in Anhang 4-G. In Tabelle 4-66 sind deskriptiv die Ereignisse angegeben, die in den verschiedenen Studienphasen zu einem Abbruch der Behandlung mit Enfortumab vedotin + Pembrolizumab geführt haben.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben, nach Studienphase (nur EV + P, ausschließlich auf SOC-Ebene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC	EV + P (N = 167)		
	Präoperativ	Operativ	Postoperativ
SAF2-Population			
Gesamt[a]	38 (22,8 %)	5 (3,0 %)	37 (22,2 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15 (9,0 %)		6 (3,6 %)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (4,2 %)	1 (0,6 %)	7 (4,2 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (1,8 %)	1 (0,6 %)	8 (4,8 %)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (1,8 %)		
Untersuchungen	3 (1,8 %)		3 (1,8 %)
Herzerkrankungen	2 (1,2 %)		1 (0,6 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,2 %)		2 (1,2 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (1,2 %)	2 (1,2 %)	3 (1,8 %)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl., Zysten und Polypen)	2 (1,2 %)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (1,2 %)		2 (1,2 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,6 %)		1 (0,6 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,6 %)		1 (0,6 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		1 (0,6%)	5 (3,0 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			1 (0,6 %)

Die SAF2-Population umfasst alle Patienten der ITT2-Population, die mindestens eine Dosis Studienintervention erhalten haben. Als „Studienintervention" wurde auch die Operation gewertet.

EV: Enfortumab vedotin; P: Pembrolizumab; PT: *Preferred Term;* SOC: *System Organ Class*

a: Auswertungsbedingt werden in der Analyse nach Studienphase insgesamt nur 80 Patienten berücksichtigt, während in der Auswertung über die gesamte Studiendauer 81 Patienten mit einem therapiebedingten Abbruch aufgrund von UE ausgewiesen werden.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die insgesamt, d. h. über den gesamten Studienverlauf, zum Abbruch der Behandlung mit Enfortumab vedotin + Pembrolizumab führten (mehr als 2 Patienten), waren Pruritus, Ausschlag, periphere sensorische Neuropathie, periphere Neuropathie, Diarrhö, ALT-Erhöhung, AST-Erhöhung und Pneumonitis [53].

In der präoperativen Phase haben 22,8 % der Patienten die systemische Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Ein Abbruch der Studienmedikation war den Patienten jederzeit möglich, die Patienten wurden aus diesem Grund jedoch weder aus der Studie ausgeschlossen, noch wurde ihnen die kurativ intendierte Operation verwehrt. Die Patienten sind Teil der ITT2-Population und sind in der Analyse des primären Endpunktes EFS berücksichtigt.

Die operative Phase startet mit dem Tag der Operation und endet mit dem Zeitpunkt der ersten postoperativen Studienmedikation (oder 30 bzw. 90 Tage nach der Operation, falls keine adjuvante Therapie erfolgte). Ein UE, das in der operativen Phase zum Therapieabbruch geführt hat, ist somit ein UE, welches in der operativen Phase auftrat und dazu geführt hat, dass die adjuvante Behandlung nicht begonnen wurde.

In der postoperativen Phase haben 37 Patienten (22,2 %) die systemische Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.

Unerwünschte Ereignis, die zur Verschiebung oder Nicht-Durchführung der Operation führten

Die RC + PLND wurde bei mehr Patienten im EV+P-Arm aufgrund von unerwünschten Ereignissen nicht durchgeführt als im Kontrollarm (4,1 % vs. 0,6 %), dies betraf jedoch auch im Interventionsarm nur 7 Patienten. Die Operation wurde bei 6 vs. 1 Patienten aufgrund von UE verschoben. Die Rate an verschobenen Operationen insgesamt war in beiden Armen in einer vergleichbaren Größenordnung: im EV+P-Arm wurde der Operationszeitpunkt bei 18/149 Patienten (12 %), die operiert wurden, verschoben, im Vergleich zu 25/156 im Kontrollarm (entsprechend 16 %).

Tabelle 4-67: Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Verschiebung oder Nichtdurchführung der RC geführt haben

Studie	**EV + P**	**RC + PLND**
	Patienten mit Ereignis, n/N (%)	**Patienten mit Ereignis, n/N (%)**
SAF2-Population		
Patienten, bei denen die OP wegen eines UE verschoben wurde		
EV-303	6/167 (4,1 %)	1/159 (0,6 %)
	Ereignisse (PT)[a]	
	• Akuter Herzinfarkt, Vorhofflimmern • ALT erhöht, AST erhöht • Autoimmunhepatitis • Herzinsuffizienz, Lungenödem • Endokarditis • Myokarditis	• Atemwegsinfektion
Patienten, bei denen die OP wegen eines UE nicht durchgeführt wurde		
EV-303	7/170 (4,1 %)	3/174 (1,7 %)
	Ereignisse (PT)[a]	
	• Akuter Herzinfarkt • Gallengangkarzinom • Darmkrebs • Myasthenia gravis • Atemstörung • Toxische epidermale Nekrolyse • Harnwegsinfektion	• Apoplektischer Insult • Suizidgedanken • Urosepsis

a: Ein Patient konnte auch mehrere Ereignisse haben

EV: Enfortumab vedotin; n: Anzahl an beobachteten Ereignissen; N: Anzahl an Patienten in der Population; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie *(Radical Cystectomy*)

Für den Großteil der unerwünschten Ereignisse (Akuter Herzinfarkt, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, Lungenödem, Endokarditis, Gallengangkarzinom, Darmkrebs und Atemstörung) wurde durch den Prüfarzt kein Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen. Eine Erhöhung der Aminotransferasen und Harnweginfektionen können sowohl mit Enfortumab vedotin als auch mit Pembrolizumab in Zusammenhang stehen. Ein Zusammenhang mit Pembrolizumab, nicht aber mit Enfortumab vedotin, kann nach der Prüfarztbeurteilung bei den Ereignissen Myokarditis und Myasthenia gravis bestehen. Ein wahrscheinlicher Zusammenhang mit der Behandlung mit Enfortumab vedotin wurde für die toxische epidermale Nekrolyse dokumentiert.

4.3.1.3.1.4.5 Separate Auswertung: Unerwünschte Ereignisse in der operativen Phase

In der operativen Studienphase ist das Therapiekonzept in den beiden Studienarmen vergleichbar. Die Patienten werden alle einer RC + PLND unterzogen und werden mindestens bis 30 Tage nach dem operativen Eingriff auf UE insgesamt und mindestens 90 Tage auf schwerwiegende UE beobachtet. Die tatsächliche mediane Beobachtungsdauer lag für UE bei 1,8 vs. 1,0 Monaten und bei SUE bei 2,1 vs. 3,0 Monaten. Dementsprechend lassen sich für die operative Phase Auswertungen ohne Berücksichtigung einer unterschiedlichen Studiendauer durchführen, d. h. binäre Effektschätzer berechnen.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)“ in der operativen Phase, binäre Analyse

Studie	Behandlungs-gruppe	n/N	EV + P vs. RC + PLND			
			RR[a] [95%-KI]	OR[a] [95%-KI]	RD[b] [95%-KI]	p-Wert[c]
SAF2-Population						
EV-303	EV + P	99/167 (59,3 %)	0,915 [0,772; 1,085]	0,792 [0,505; 1,240]	-0,055 [-0,160; 0,050]	0,3067
	RC + PLND	103/159 (64,8 %)				

a: Geschätzt über einen unstratifizierten Cochran–Mantel–Haenszel Test mit Nullzellen-Korrektur
b: Absolute Risikodifferenz zwischen EV + P und RC + PLND mit zugehörigem KI basieren auf der Wald-Methode
c: Zweiseitiger p-Wert (entweder Chi^2-Test oder unbedingter exakter Test nach Barnard (bei Vorliegen von < 5 Ereignisse in einer der Zellen)

Die SAF2-Population umfasst alle Patienten der ITT2-Population, die mindestens eine Dosis Studienintervention erhalten haben. Als „Studienintervention” wurde auch die Operation gewertet. Patienten ohne Operation werden in der präoperativen Phase betrachtet und werden für die operative Phase zensiert (s. Abschnitt 4.2.5.2.3.3)

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EV: Enfortumab vedotin; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an beobachteten Ereignissen; N: Anzahl an Patienten in der Population; OR: Odds Ratio; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie *(Radical Cystectomy)*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

In der operativen Phase wurden bei 59,3 % der Patienten im EV+P-Arm und bei 64,8 % im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse berichtet. Die Anteile zwischen den Studienarmen sind von einer ähnlichen Größenordnung, dies resultiert in einem RR von 0,92 [0,51; 1,24], der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (p = 0,3067).

In der folgenden Tabelle 4-69 sind alle signifikanten Unterschiede auf Ebene der SOC und PT (jegliche UE) während der operativen Phase angegeben.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (SOC/PT)“ in der operativen Phase, binäre Analysen

SOC PT	Behand-lungs-gruppe	n/N	EV + P vs. RC + PLND			
			RR[a] [95%-KI]	OR[a] [95%-KI]	RD[b] [95%-KI]	p-Wert[c]
SAF-2-Population						
Erkrankungen des Nervensystems	EV + P	13/167 (7,8 %)	3,094 [1,031; 9,290]	3,271 [1,043; 10,26]	0,053 [0,005; 0,100]	**0,0336**
	RC + PLND	4/159 (2,5 %)				

a: Geschätzt über einen unstratifizierten Cochran–Mantel–Haenszel (CMH)-Test mit Nullzellen-Korrektur
b: Absolute Risikodifferenz zwischen Enfortumab vedotin + Pembrolizumab und RC + PLND mit zugehörigem KI basieren auf der Wald-Methode
c: Zweiseitiger p-Wert (entweder Chi^2-Test oder unbedingter exakter Test nach Barnard (bei Vorliegen von < 5 Ereignisse in einer der Zellen)

Die SAF2-Population umfasst alle Patienten der ITT2-Population, die mindestens eine Dosis Studienintervention erhalten haben. Als „Studienintervention” wurde auch die Operation gewertet.

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EV: Enfortumab vedotin; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an beobachteten Ereignissen; N: Anzahl an Patienten in der Population; OR: Odds Ratio; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie *(Radical Cystectomy)*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Bei den individuellen unerwünschten Ereignissen auf Ebene der SOC und PT (MedDRA) gibt es für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ einen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von Enfortumab vedotin + Pembrolizumab, ein entsprechendes Ereignis ist bei 13 (7,8 %) Patienten im Interventions- und 4 (2,5 %) Patienten im Kontrollarm aufgetreten, dies ergab ein RR von 3,09 [1,03; 9,29], p = 0,0336.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Die operative Studienphase ist in den beiden Studienarmen vergleichbar. Die Patienten werden alle einer RC + PLND unterzogen und werden für mindestens 30 (UE) bzw. 90 (SUE) Tage hach dem operativen Eingriff auf unerwünschte Ereignisse beobachtet. Dementsprechend wurden binäre Effektschätzer berechnet, die in der folgenden Tabelle 4-70 angegeben sind.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)“ in der operativen Phase, binäre Analyse

Studie	Behand-lungs-gruppe	n/N	EV +P vs. RC + PLND			
			RR[a] [95%-KI]	OR[a] [95%-KI]	RD[b] [95%-KI]	p-Wert[c]
SAF2-Population						
EV-303	EV + P	53[d]/167 (31,7 %)	0,691 [0,523; 0,914]	0,548 [0,349; 0,860]	-0,142 [-0,247; -0,037]	**0,0086**
	RC + PLND	73/159 (45,9 %)				

a: Geschätzt über einen unstratifizierten Cochran–Mantel–Haenszel(CMH)-Test mit Nullzellen-Korrektur
b: Absolute Risikodifferenz zwischen EV + P und RC + PLND mit zugehörigem KI basieren auf der Wald-Methode
c: Zweiseitiger p-Wert (entweder Chi^2-Test oder unbedingter exakter Test nach Barnard (bei Vorliegen von < 5 Ereignissen in einer der Zellen)
d: Die Angabe weicht gegenüber den Angaben im CSR um einen Patienten ab. Für die CSR-Auswertung wurden die MedDRA V28.0 PTs "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" und "Disease progression" ohne Bezug zur Studienmedikation ausgeschlossen. Eine solche Einschränkung wurde für die vorliegende Darstellung nicht vorgenommen.
Die SAF2-Population umfasst alle Patienten der ITT2-Population, die mindestens eine Dosis Studienintervention erhalten haben. Als „Studienintervention” wurde auch die Operation gewertet.

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EV: Enfortumab vedotin; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an beobachteten Ereignissen; N: Anzahl an Patienten in der Population; OR: Odds Ratio; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie *(Radical Cystectomy)*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

In der operativen Phase wurden bei 31,7 % der Patienten im EV+P-Arm und bei 45,9 % im Kontrollarm schwere unerwünschte Ereignisse berichtet. Der Anteil ist im EV+P-Arm statistisch signifikant niedriger als im Kontrollarm: RR = 0,69 [0,52; 0,91]; p = 0,0086).

In der folgenden Tabelle 4-71 sind alle signifikanten Unterschiede auf Ebene der SOC und PT (schwere UE) während der operativen Phase angegeben.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC/PT)“ in der operativen Phase, binäre Analysen

SOC PT	Behand-lungs-gruppe	n/N	EV + P vs. RC + PLND			
			RR[a] [95%-KI]	OR[a] [95%-KI]	RD[b] [95%-KI]	p-Wert[c]
SAF2-Population						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	EV + P	25/167 (15,0 %)	0,554 [0,356; 0,862]	0,475 [0,274; 0,824]	-0,121 [-0,208; -0,033]	**0,0073**
	RC + PLND	43/159 (27,0 %)				

SOC PT	Behand-lungs-gruppe	n/N	EV + P vs. RC + PLND			
			RR[a] [95%-KI]	OR[a] [95%-KI]	RD[b] [95%-KI]	p-Wert[c]
SAF2-Population						
Harnwegs-infektion	EV + P	8/167 (4,8 %)	0,448 [0,199; 1,009]	0,420 [0,176; 1,003]	-0,059 [-0,117; -0,001]	**0,0453**
	RC + PLND	17/159 (10,7 %)				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	EV + P	1/167 (0,6 %)	0,095 [0,012; 0,735]	0,090 [0,011; 0,710]	-0,057 [-0,096; -0,017]	**0,0048**
	RC + PLND	10/159 (6,3 %)				

a: Geschätzt über einen unstratifizierten Cochran–Mantel–Haenszel Test mit Nullzellen-Korrektur
b: Absolute Risikodifferenz zwischen EV + P und RC + PLND mit zugehörigem KI basieren auf der Wald-Methode
c: Zweiseitiger p-Wert (entweder Chi^2-Test oder unbedingter exakter Test nach Barnard (bei Vorliegen von < 5 Ereignissen in einer der Zellen)

Die SAF2-Population umfasst alle Patienten der ITT2-Population, die mindestens eine Dosis Studienintervention erhalten haben. Als „Studienintervention" wurde auch die Operation gewertet.

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EV: Enfortumab vedotin; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an beobachteten Ereignissen; N: Anzahl an Patienten in der Population; OR: Odds Ratio; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie *(Radical Cystectomy)*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Bei der Betrachtung einzelner schwerer unerwünschter Ereignisse auf der Ebene der SOC und PT wurden für insgesamt zwei SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen" und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort") und ein PT („Harnwegsinfektionen") signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen beobachtet: Alle signifikanten Ergebnisse waren zugunsten der Intervention und in guter Übereinstimmung mit dem signifikanten Vorteil der Behandlung mit EV + P in Bezug auf schwere unerwünschte Ereignisse insgesamt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die operative Studienphase ist in den beiden Studienarmen vergleichbar. Die Patienten werden alle einer RC + PLND unterzogen und werden für 90 (SUE) Tage nach dem operativen Eingriff auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet. Die für die operative Phase berechneten binären Effektschätzer für schwerwiegende UE sind in der folgenden Tabelle 4-72 angegeben.

In der folgenden Tabelle 4-72 sind alle signifikanten Unterschiede auf Ebene der SOC und PT (schwerwiegende UE) während der operativen Phase angegeben, in denen in der binären Analyse ein signifikanter Unterschied aufgetreten ist.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)“ in der operativen Phase, binäre Analyse

Studie	Behand-lungs-gruppe	n/N	EV + P vs. RC + PLND			
			RR[a] [95%-KI]	OR[a] [95%-KI]	RD[b] [95%-KI]	p-Wert[c]
SAF2-Population						
EV-303	EV + P	43[d]/167 (25,7 %)	0,630 [0,458; 0,866]	0,501 [0,314; 0,802]	-0,151 [-0,252; -0,050]	**0,0037**
	RC + PLND	65/159 (40,9 %)				

a: Geschätzt über einen unstratifizierten Cochran–Mantel–Haenszel(CMH)-Test mit Nullzellen-Korrektur
b: Absolute Risikodifferenz zwischen EV + P und RC + PLND mit zugehörigem KI basieren auf der Wald-Methode
c: Zweiseitiger p-Wert (entweder Chi^2-Test oder unbedingter exakter Test nach Barnard (bei Vorliegen von < 5 Ereignisse in einer der Zellen)
d: Die Angabe weicht gegenüber den Angaben im CSR um einen Patienten ab. Für die CSR-Auswertung wurden die MedDRA V28.0 PTs "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" und "Disease progression" ohne Bezug zur Studienmedikation ausgeschlossen. Eine solche Einschränkung wurde für die vorliegende Darstellung nicht vorgenommen.
Die SAF2-Population umfasst alle Patienten der ITT2-Population, die mindestens eine Dosis Studienintervention erhalten haben. Als „Studienintervention” wurde auch die Operation gewertet.

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EV: Enfortumab vedotin; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an beobachteten Ereignissen; N: Anzahl an Patienten in der Population; OR: Odds Ratio; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie *(Radical Cystectomy)*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

In der operativen Phase wurden bei 25,7 % der Patienten im EV+P-Arm und bei 40,9 % der Patienten im Kontrollarm schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet. Der Anteil ist im EV+P-Arm signifikant niedriger als im Kontrollarm: RR = 0,63 [0,46; 0,87]; p = 0,0037.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC/PT)“ in der operativen Phase, binäre Analysen

SOC PT	Behand-lungs-gruppe	n/N	EV + P vs., RC + PLND			
			RR[a] [95%-KI]	OR[a] [95%-KI]	RD[b] [95%-KI]	p-Wert[c]
SAF2-Population						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	EV + P	21/167 (12,6 %)	0,540 [0,331; 0,882]	0,474 [0,264; 0,853]	-0,107 [-0,190; -0,024]	**0,0116**
	RC + PLND	37/159 (23,3 %)				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	EV + P	1/167 (0,6 %)	0,119 [0,015; 0,941]	0,114 [0,014; 0,920]	-0,044 [-0,080; -0,008]	**0,0149**
	RC + PLND	8/159 (5,0 %)				

SOC PT	Behand-lungs-gruppe	n/N	EV + P vs., RC + PLND			
			RR[a] [95%-KI]	OR[a] [95%-KI]	RD[b] [95%-KI]	p-Wert[c]
SAF2-Population						
a: Geschätzt über einen unstratifizierten Cochran–Mantel–Haenszel(CMH)-Test mit Nullzellen-Korrektur b: Absolute Risikodifferenz zwischen EV + P und RC + PLND mit zugehörigem KI basieren auf der Wald-Methode c: Zweiseitiger p-Wert (entweder Chi^2-Test oder unbedingter exakter Test nach Barnard (bei Vorliegen von < 5 Ereignissen in einer der Zellen) Die SAF2-Population umfasst alle Patienten der ITT2-Population, die mindestens eine Dosis Studienintervention erhalten haben. Als „Studienintervention" wurde auch die Operation gewertet. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EV: Enfortumab vedotin; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an beobachteten Ereignissen; N: Anzahl an Patienten in der Population; OR: Odds Ratio; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie *(Radical Cystectomy)*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Bei der Betrachtung einzelner schwerwiegender unerwünschter Ereignisse auf der Ebene der SOC und PT wurden für insgesamt zwei SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen" und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort") signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen beobachtet. Alle signifikanten Ergebnisse waren zugunsten der Intervention und in guter Übereinstimmung mit dem signifikanten Vorteil der Behandlung mit Enfortumab vedotin + Pembrolizumab in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse insgesamt und die Ergebnisse für schwere UE.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben" in der operativen Phase, binäre Analyse

Studie	Behand-lungs-gruppe	n/N	EV + P vs. RC + PLND			
			RR[a] [95%-KI]	OR[a] [95%-KI]	RD[b] [95%-KI]	p-Wert[c]
SAF2-Population						
EV-303	EV + P	5 (3,0 %)	10,48 [0,584; 187,9]	10,80 [0,592; 196,9]	0,030 [0,004; 0,056]	**0,0291**
	RC + PLND	0				
a: Geschätzt über einen unstratifizierten Cochran–Mantel–Haenszel Test mit Nullzellen-Korrektur b: Absolute Risikodifferenz zwischen EV + P und RC + PLND mit zugehörigem KI basieren auf der Wald-Methode c: Zweiseitiger p-Wert (entweder Chi^2-Test oder unbedingter exakter Test nach Barnard (bei Vorliegen von < 5 Ereignissen in einer der Zellen) Die SAF2-Population umfasst alle Patienten der ITT2-Population, die mindestens eine Dosis Studienintervention erhalten haben. Als „Studienintervention" wurde auch die Operation gewertet. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EV: Enfortumab vedotin; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an beobachteten Ereignissen; N: Anzahl an Patienten in der Population; OR: Odds Ratio; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine						

Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie *(Radical Cystectomy)*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Wie im Kontext der Diskussion des Verzerrungspotenzials ausgeführt, ist im Kontrollarm ein Therapieabbruch nicht möglich, so dass ein Gruppenvergleich nur eingeschränkt sinnvoll ist. Ein UE, das in der operativen Phase zum Therapieabbruch geführt hat, ist zudem ein UE, welches in der operativen Phase auftrat und dazu geführt hat, dass die adjuvante Behandlung nicht begonnen wurde. Der Vollständigkeit halber wurde eine Berechnung jedoch durchgeführt. Es ergibt sich aus dem Verhältnis von 5 vs. 0 Patienten, die in der operativen Phase die Therapie abgebrochen haben, ein RR von 10,48 [0,58; 187,9]. Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von EV + P.

In der folgenden Tabelle 4-75 sind alle UE auf Ebene der SOC und PT angegeben, aufgrund derer Patienten die systemische Therapie in der adjuvanten Phase nicht weitergeführt haben.

Tabelle 4-75: Listung der unerwünschten Ereignisse, die in der operativen Phase zum Therapieabbruch geführt haben

SOC **PT**	**EV + P** **(N = 167)**	**RC + PLND** **(N = 159)**
SAF2-Population		
Gesamt	5 (3,0 %)	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (1,2 %)	
Bakterielle Infektion	1 (0,6 %)	
Sepsis	1 (0,6 %)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,6 %)	
Colitis	1 (0,6 %)	
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,6 %)	
Periphere sensorischen Neuropathie	1 (0,6 %)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,6 %)	
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,6 %)	

Die SAF2-Population umfasst alle Patienten der ITT2-Population, die mindestens eine Dosis Studienintervention erhalten haben. Als „Studienintervention" wurde auch die Operation gewertet.

EV: Enfortumab vedotin; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie *(Radical Cystectomy)*

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die

Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da lediglich eine einzige bewertungsrelevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann insgesamt von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Auf Endpunktebene liegen keine zusätzlichen Aspekte vor, die diese Übertragbarkeit infrage stellen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1. [19]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren

[16] unbesetzt

Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-76: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Cisplatin-Eignung**	**Tumor-stadium**	**Geographische Region**	**Alter**	**Geschlecht**
Gesamtmortalität					
EV-303	●	●	●	●	●
EFS					
EV-303	●	●	●	●	●
DFS					
EV-303	○	○	○	○	○
pCR					
EV-303	●	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse					
EV-303	○	○	○	○	○
Schwere unerwünschte Ereignisse					
EV-303	○	○	○	○	○
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse					
EV-303	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten					
EV-303	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT[a]					
EV-303	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse, ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse a: Entsprechend den Vorgaben wurden Subgruppenanalysen nur für unerwünschte Ereignisse durchgeführt, bei denen das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation signifikant war.					

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-77 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-77: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt

Endpunkt Studie	**Cisplatin-Eignung**	**Tumorstadium**	**Geographische Region**	**Alter**	**Geschlecht**
Gesamtmortalität					
EV-303	0,4331	0,3256	0,9401	0,0811	0,9431
EFS					

Endpunkt Studie	**Cisplatin-Eignung**	**Tumorstadium**	**Geographische Region**	**Alter**	**Geschlecht**
EV-303	0,5633	0,8701	0,9765	0,0642	0,8648
DFS					
EV-303	0,4775	0,2917	0,8995	0,2506	0,9020
pCR					
EV-303	0,4692	0,1215	0,8317	0,9079	0,6177
Unerwünschte Ereignisse					
Ereigniszeitanalyse (gesamte Studiendauer)					
EV-303	0,5001	0,1928	0,7376	0,5327	**0,0400**
Binäre Analyse (operative Phase)					
EV-303	0,7344	0,0992	0,8352	0,1344	0,4452
Schwere unerwünschte Ereignisse					
Ereigniszeitanalyse (gesamte Studiendauer)					
EV-303	0,2831	0,2512	0,8398	0,6893	0,9190
Binäre Analyse (operative Phase)					
EV-303	0,7819	0,2654	0,4105	0,4537	0,5170
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse					
Ereigniszeitanalyse (gesamte Studiendauer)					
EV-303	0,7416	0,6667	0,4370	0,6042	0,1281
Binäre Analyse (operative Phase)					
EV-303	0,9452	0,5893	0,9667	0,4263	0,7294
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten					
Ereigniszeitanalyse (gesamte Studiendauer)					
EV-303	1,0000	1,0000	1,0000	0,9997	1,0000
Binäre Analyse (operative Phase)					
EV-303	NC	NC	NC	NC	1,0000
SOC Erkrankungen des Nervensystems					
Binäre Analyse (operative Phase)					
EV-303	0,0559	0,6719	0,2131	0,1717	0,8326
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwere UE)					
Binäre Analyse (operative Phase)					
EV-303	0,6846	0,7677	0,9099	0,1083	0,9959
SOC Harnwegsinfektionen (Schwere UE)					
Binäre Analyse (operative Phase)					
EV-303	0,1226	NC	0,7703	0,2591	0,4911
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwere UE)					

Endpunkt Studie	Cisplatin-Eignung	Tumorstadium	Geographische Region	Alter	Geschlecht
Binäre Analyse (operative Phase)					
EV-303	0,5323	NC	NC	0,0451	0,6983
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE)					
Binäre Analyse (operative Phase)					
EV-303	0,5884	0,7569	0,7994	0,4235	0,8198
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schwerwiegende UE)					
Binäre Analyse (operative Phase)					
EV-303	0,4806	NC	NC	0,0583	0,6635
k. A.: keine Angabe					

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des

Subgruppenanalysen wurden gemäß den Vorgaben des G-BA durchgeführt. Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant war, befinden sich in Anhang 4-G, Kaplan-Meier-Kurven werden für diese Analysen nicht dargestellt.

Die Analysen ergaben lediglich für ein Subgruppenmerkmal (Geschlecht) in einem Endpunkt (Gesamtrate unerwünschter Ereignisse) einen statistisch signifikanten Interaktionsterm. Die Ergebnisse auf Ebene der Subgruppen (männliche/weibliche Patienten) sind in Tabelle 4-78 dargestellt.

In Tabelle 4-77 wurden entsprechend der Darstellung im gesamten Abschnitt 4.3.1 auch bei den Subgruppenanalysen für die Gesamtraten sowohl Ereigniszeitanalysen (gesamte Studiendauer) als auch binäre Analysen (operative Phase) berücksichtigt, bei den einzelnen Ereignissen nach SOC und PT jedoch nur die binären Analysen für die operative Phase. Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT wurden nur durchgeführt, wenn das Ergebnis auf Ebene der jeweiligen Gesamtpopulation statistisch signifikant war. Zusätzlich durchgeführte Ereigniszeitanalysen für SOC/PT sind vollständig im Anhang 4-G dokumentiert, es ergaben sich auch in diesen Analysen keine Hinweise auf relevante Interaktionen.

Tabelle 4-78: Subgruppenanalyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe nach Geschlecht

Endpunkt Studie EV-303	**EV + P**		**RC + PLND**		**EV + P vs. RC + PLND**
	n/N (%)	**Median in Monaten [95 % KI][a]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 % KI][a]**	**HR [95%-KI][b] p-Wert[c]**
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse					
SAF2-Population					
Geschlecht					
Männlich	135/135 (100,0)	0,26 [0,23; 0,30]	77/120 (64,2)	0,25 [0,07; 1,02]	1,481 [1,109; 1,977] p = 0,0036
Weiblich	32/32 (100,0)	0,16 [0,10; 0,30]	26/39 (66,7)	1,02 [0,26; 1,41]	4,352 [2,316; 8,177] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					**0,0400[d]**

a: Basierend auf der Brookmeyer Crowley Methode

b: Hazard Ratio und 95 %-Konfidenzintervall aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell

c: Zweiseitiger p-Wert aus einem unstratifizierten Log-Rank Test

d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung.

Die SAF2-Population umfasst alle Patienten der ITT2-Population, die mindestens eine Dosis Studienintervention erhalten haben. Als „Studienintervention" wurde auch die Operation gewertet.

EV: Enfortumab vedotin; HR; Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; RC: radikale Zystektomie *(Radical Cystectomy)*

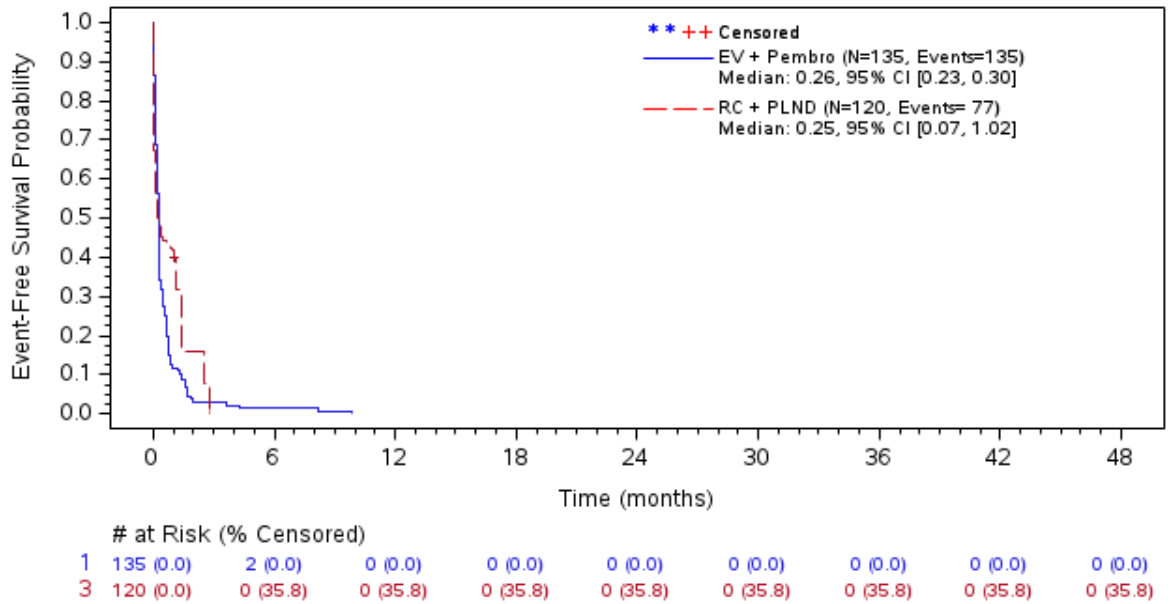


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse nach Geschlecht, männliche Patienten

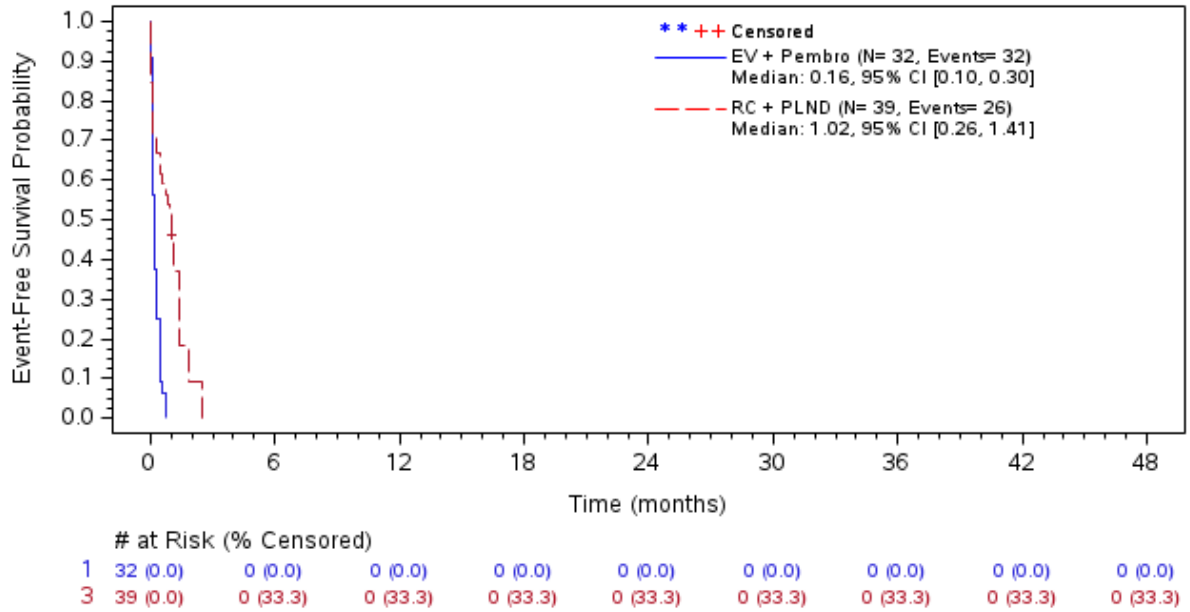


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse nach Geschlecht, weibliche Patienten

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein-

beziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-80: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/ niedrig>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/ nein>	<hoch/ niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei

Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für die Nutzenbewertung herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für die Nutzenbewertung herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine weiteren Untersuchungen für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine weiteren Untersuchungen für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine weiteren Untersuchungen für die Nutzenbewertung herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine weiteren Untersuchungen für die Nutzenbewertung herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine weiteren Untersuchungen für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzstufe

Bei der Studie EV-303 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung von Enfortumab vedotin + Pembrolizumab als perioperative Behandlung im Vergleich zu einer alleinigen radikalen Zystektomie inklusive pelviner Lymphknotenadenektomie bei Patienten mit MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen. Aufgrund des randomisierten, kontrollierten Designs ist die Studie EV-303 der Evidenzstufe Ib zuzuordnen.

Studienqualität

Die Studie EV-303 wurde nach internationalen Standards durchgeführt. Die Studienqualität ist hoch und das Verzerrungspotenzial niedrig (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Durch das Vorliegen einer einzigen Studie mit hoher Aussagesicherheit sind auf Basis der Studienergebnisse Hinweise auf einen Zusatznutzen abzuleiten.

Validität der herangezogenen Endpunkte, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene und Aussagesicherheit

Alle eingeschlossenen Endpunkte sind zur Bewertung des klinischen Nutzens bzw. Zusatznutzes im vorliegenden Anwendungsgebiet geeignet (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.2.5.2.2). Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene und die resultierende Aussagesicherheit wird je nach Endpunkt unterschiedlich eingeschätzt und entsprechend im Folgenden erläutert.

Bei den Endpunkten OS, EFS, DFS und pCR liegen klar definierte Kriterien zur Bewertung vor. Die Bewertung pathologischer Proben und radiologischer Daten wurde durch externe Pathologen und Radiologen vorgenommen, die keine Kenntnis der Behandlungszuteilung hatten. Das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte ist niedrig. Für diese Endpunkte können dementsprechend „Hinweise“ abgeleitet werden.

Bei den patientenberichteten Endpunkten (EQ-5D-5L VAS, FACT-Bl-Cys) kann aufgrund der subjektiven Bewertung der Fragebögen und der Kenntnis über die Studienmedikation eine potenzielle Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Bei den unerwünschten Ereignissen liegt im Kontrollarm eine systematisch verkürzte Beobachtungsdauer vor, wodurch für diese Endpunkte ebenfalls ein erhöhtes Verzerrungspotenzial resultiert. Für patientenberichtete Endpunkte und unerwünschte Ereignisse können entsprechend „Anhaltspunkte“ abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Enfortumab vedotin ist seit dem 19.06.2026 in Kombination mit Pembrolizumab als neoadjuvante Behandlung und im Anschluss an eine radikale Zystektomie als adjuvante Behandlung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht infrage kommen, zugelassen. Für Patienten der Zielpopulation ist der derzeitige Therapiestandard eine Zystektomie, die regelhaft ohne zusätzliche systemische Therapie durchgeführt wird. Bei Patienten mit MIBC ist eine frühzeitige und effektive Behandlung bei kurativer Therapieintention entscheidend, denn trotz radikaler Zystektomie bilden sich bei bis zu 65 % der Patienten mit einem muskelinvasiven Blasenkarzinom innerhalb von 2–3 Jahren nach Diagnosestellung Metastasen. Mit Enfortumab vedotin gibt es nun erstmals eine perioperative Therapie, die die Versorgungslücke bei dieser vulnerablen Patientenpopulation schließt und die Erfolgschancen der radikalen Zystektomie erhöhen kann (kurativer Therapieansatz).

Die Zulassung und auch die Bewertung von Enfortumab vedotin in diesem Anwendungsgebiet beruht auf den Daten der randomisierten, kontrollierten Studie EV-303. Die Ergebnisse dieser

Studie wurden im Herbst 2025 auf dem ESMO-Kongress vorgestellt und im Februar 2026 im New England Journal of Medicine publiziert [57]. Die Ergebnisse der Studie versprechen einen Durchbruch für MIBC-Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie infrage kommen. Eine entsprechende Empfehlung wurde bereits im März 2026 in der Aktualisierung der EAU-Leitlinien berücksichtigt und unterstützt die Anwendung von Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab als neuen Therapiestandard: "The result of this trial supports a new standard of care with perioperative EV + P for patients with cisplatin-ineligible MIBC" [8].

Die Ergebnisse der Studie EV-303 sind im folgenden Abschnitt in Tabelle 4-90 übersichtlich dargestellt und werden im Anschluss beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In der Studie EV-303 wird eine perioperative Behandlung von Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab (EV + P) mit einer alleinigen radikalen Zystektomie (RC) verglichen. Die RC inklusive Entfernung der pelvinen Lymphknoten (PLND, *Pelvic Lymph Node Dissection*) erfolgte gemäß aktuellem medizinischem Standard. Patienten im Kontrollarm wurden nach der Operation weiter beobachtet und konnten nach Ermessen des Prüfarztes zusätzlich adjuvant mit Nivolumab (gemäß Zulassung) behandelt werden. Der Kontrollarm in der Studie EV-303 bildet damit sowohl die aktuelle Versorgungsrealität im Anwendungsgebiet als auch die zVT ab. Anhand der Patientencharakteristika lässt sich zusätzlich eine gute Repräsentativität der eingeschlossenen Patienten für die Zielpopulation innerhalb der deutschen Bevölkerung ableiten (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), woraus auf eine gute Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext geschlossen werden kann.

Tabelle 4-90: Studie EV-303; Übersicht der Ergebnisse und des Zusatznutzens

	EV + P[a]		**RC + PLND[b]**		**EV + P vs. RC + PLND**	**Zusatznutzen**
	n/N (%)	**Median in Monaten [95%-KI][d]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95%-KI][d]**	**Hazard Ratio[c] [95%-KI] p-Wert[e]** **Relatives Risiko[f] [95%-KI] p-Wert**	
Mortalität						
Gesamtüberleben (OS)						
	38/170 (22,4 %)	Nicht erreicht [NC; NC]	68/174 (39,1 %)	41,72 [31,84; NC]	**HR = 0,498 [0,334; 0,741] p = 0,0004**	**Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**
Morbidität						
Ereignisfreies Überleben (EFS)[g]						
	48/170 (28,2 %)	Nicht erreicht [37,29; NC]	95/174 (54,6 %)	15,74 [10,35; 20,50]	**HR = 0,400 [0,282; 0,567] p < 0,0001** **RR = 0,524 [0,400; 0,688] p < 0,0001**	**Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**

	EV + P[a]		RC + PLND[b]		EV + P vs. RC + PLND	Zusatznutzen
Krankheitsfreies Überleben (DFS)[h]						
	26/135 (19,3 %)	Nicht erreicht [NC; NC]	57/129 (44,2 %)	23,56 [13,67; NC]	**HR = 0,367 [0,231; 0,585] p < 0,0001 RR = 0,436 [0,293; 0,648] p < 0,0001**	
Pathologische Komplettremission (pCR)						
	97/170 (57,1 %)	–	15/174 (8,6 %)	–	RR = 5,765 [3,534; 9,403] **p < 0,0001**	
	N	**adj. Veränderung gegenüber Baseline (SE)**	**N**	**adj. Veränderung gegenüber Baseline (SE)**	**LS-Mean-Differenz[i] [95%-KI] p-Wert**	
EQ-5D VAS						
	156	-2,42 (0,95)	105	-2,65 (1,26)	0,23 [-2,89; 3,36] p = 0,8828	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
FACT-Bl-Cys						**Ein Zusatznutzen ist nicht belegt**
Gesamt-score[j]	157	-3,16 (1,29)	104	-1,80 (1,68)	-1,36 [-5,54; 2,81] p = 0,5207	
BCI						
Darm-funktion	154	-4,40 (0,84)	100	-5,68 (1,14)	1,28 [-1,50; 4,07] p = 0,3654	
Sexuelle Funktion	149	-10,42 (1,23)	94	-14,59 (1,67)	**4,18 [0,09; 8,26] p = 0,0451 Hedges' g: 0,27 [0,01; 0,53]**	
Harn-wegs-funktion	154	0,02 (0,98)	100	-1,91 (1,34)	1,93 [-1,36; 5,23] p = 0,2493	
Unerwünschte Ereignisse						
	n/N (%)	**Median in Monaten [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95%-KI]**	**Hazard Ratio[c] [95%-KI][d] p-Wert[e] Relatives Risiko[f] [95%-KI] p-Wert**	
Nicht-Durchführung der RC+PLND aufgrund von UE						
	7 (4,1 %)	–	3 (1,4 %)	–	–	
Gesamtrate schwerer UE (CTCAE ≥ 3)						**Ein Zusatznutzen ist nicht belegt**
Gesamter Studien-verlauf	120/167 (71,9 %)	2,96 [2,66; 3,61]	73/159 (45,9 %)	1,38 [1,15; 1,41]	**HR = 0,530 [0,370; 0,761] p = 0,0005**	
Präop-erative Phase	70/167 (41,9 %)	–	–	–	–	

	EV + P[a]		RC + PLND[b]		EV + P vs. RC + PLND	Zusatznutzen
Operative Phase	53/167 (31,7 %)	–	73/159 (45,9 %)	–	**RR = 0,691 [0,523; 0,914] p = 0,0086**	
Post-operative Phase	56/167 (33,5 %)	–	–	–	–	
Gesamtrate SUE						
Gesamter Studien-verlauf	98/167 (58,7 %)	5,88 [4,11; 8,05]	65/159 (40,9 %)	Nicht erreicht [NC; NC]	**HR = 0,694 [0,484; 0,995] p = 0,0470**	
Präop-erative Phase	45/167 (26,9 %)	–	–	–	–	
Operative Phase	43/167 (25,7 %)	–	65/159 (40,9 %)	–	**RR = 0,630 [0,458; 0,866] p = 0,0037**	
Postop-erative Phase	43/167 (25,7 %)	–	–	–	–	
UE, die zum Therapieabbruch führten[k]						
Gesamter Studien-verlauf	81/167 (48,5 %)	8,34 [6,77; 14,06]	0	Nicht erreicht [NC; NC]	NC [NC; NC] **p < 0,0001**	
Präop-erative Phase	38/167 (22,8 %)	–	–	–	–	
Operative Phase	5/167 (3,0 %)	–	0	–	**RR = 10,5 [0,584; 187,9] p = 0,0291**	
Postop-erative Phase	37/167 (22,2 %)	–	–	–	–	
Schwere UE und SUE (SOC/PT) mit signifikantem Unterschied in der operativen Phase						
Schwere UE	SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
	25/167 (15,0 %)	–	43/159 (27,0 %)	–	**RR = 0,554 [0,356; 0,862] p = 0,0073**	
	PT Harnwegsinfektionen					
	8/167 (4,8 %)	–	17/159 (10,7 %)	–	**RR = 0,448 [0,199; 1,009] p = 0,0453**	
	SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	1/167 (0,6 %)	–	10/159 (6,3 %)	–	**RR = 0,095 [0,012; 0,735] p = 0,0048**	
SUE	SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
	21/167 (12,6 %)	–	37/159 (23,3 %)	–	**RR = 0,540 [0,331; 0,882] p = 0,0116**	
	SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					

	EV + P[a]		RC + PLND[b]		EV + P vs. RC + PLND	Zusatznutzen
	1/167 (0,6 %)	–	8/159 (5,0 %)	–	**RR = 0,119 [0,015; 0,941] p = 0,0149**	

a: Perioperative Behandlung mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab im Rahmen einer Radikalen Zystektomie inklusive pelviner Lymphknotenadenektomie
b: Radikale Zystektomie inklusive pelviner Lymphknotenadenektomie gefolgt von beobachtendem Abwarten oder Nivolumab
c: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell (Wirksamkeitsendpunkte außer DFS), unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell (Sicherheitsendpunkte und DFS)
d: KI berechnet über die Brookmeyer-Crowley Methode
e: p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test (Wirksamkeitsendpunkte außer DFS), p-Wert aus einem unstratifizierten Log-Rank-Test (Sicherheitsendpunkte und DFS)
f: RR und 95%-KI basierend auf stratifizierter CMH-Methode, p-Wert basierend auf stratifiziertem CMH-Test (Wirksamkeitsendpunkte außer DFS); RR und 95%-KI basierend auf unstratifizierter CMH-Methode, p-Wert basierend auf Chi^2-Test (unbedingter exakter Test nach Barnard bei < 5 Ereignissen) (Sicherheitsendpunkte und DFS)
g: Zusammengesetzter Endpunkt aus den Einzelkomponenten „Radiographische Krankheitsprogression, die eine kurative OP ausschloss“, „Nichtdurchführung der OP bei Patienten mit residualer muskelinvasiver Erkrankung“, „Makroskopisch sichtbare Resterkrankung, die zum Zeitpunkt der OP zurückgeblieben ist“, „Lokales oder Fernrezidiv nach RC + PLND“ und „Tod“
h: Zusammengesetzter Endpunkt aus den Einzelkomponenten „Rezidiv“ und „Tod“, nur Patienten, die nach der Operation krankheitsfrei waren
i: Lineares gemischtes Modell
j: Ergebnisse zu allen FACT-Bl-Cys Subscores sind in der Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1 berücksichtigt. Für keine der Auswertungen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.
k: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten beinhalten den Abbruch der Behandlung mit Enfortumab vedotin oder Pembrolizumab oder beider Wirkstoffe („any drug“)

adj.: adjuvant; BCI: *Bladder Cancer Index*; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; DFS: Krankheitsfreies Überleben (*Disease-free Survival*); EFS: Ereignisfreies Überleben (*Event-free Survival*); EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen; EV: Enfortumab vedotin; FACT-Bl-Cys: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder-Cystectomy*; HR: Hazard Ratio; LS: Kleinste Quadrate (*Least Squares*); OR: Odds Ratio; OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); NC: nicht berechnet (*Not Calculated)*; pCR: Pathologische Komplettremission (*Pathologic Complete Response*); P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; PT: *Preferred Term*; RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*);RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler (*Standard Error*); SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse VAS: Visuelle Analogskala

Die Ergebnisse der Studie EV-303 lassen sich auf Ebene der einzelnen Endpunktkategorien wie folgt beschreiben:

Mortalität

Das Sterberisiko wird durch die Behandlung mit Enfortumab vedotin + Pembrolizumab um 50 % reduziert (HR [95% KI]: 0,498 [0,334; 0,741], p = 0,0004). Beim Anteil an überlebenden Patienten zeigte sich zu allen betrachteten Zeitpunkten ein deutlicher Unterschied zwischen den Armen, welcher nach 3 Jahren etwa 20 % betrug (74,7 % vs. 56,2 %). Diese klinisch hochrelevante und bislang nicht erreichte Reduktion des Sterberisikos in einem kurativen Stadium entspricht einem ***erheblichen Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität***.

Morbidität

Der primäre Endpunkt der Studie EV-303 ist das ereignisfreie Überleben (EFS), über welches der Therapieerfolg bzw. das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abgebildet wird. Unter Enfortumab vedotin + Pembrolizumab wird das Risiko für ein EFS-Ereignis um 60 % reduziert (EFS, HR [95% KI]: 0,400 [0,282; 0,567]; p < 0,0001). Der Behandlungsvorteil unter Enfortumab vedotin + Pembrolizumab zeigte sich bereits in den ersten Monaten deutlich und wurde über den Verlauf der Studie aufrechterhalten.

Im krankheitsfreien Überleben (DFS) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile ähnlichen Ausmaßes zum EFS (DFS, HR [95% KI]: 0,367 [0,231; 0,585]; p < 0,0001). Im Zeitraum bis zu 2 Jahre nach Operation, in dem im klinischen Behandlungsalltag der Großteil der Rezidive auftritt, zeigte sich ein deutlicher Unterschied in den Anteilen an Patienten ohne DFS-Ereignis (83,2 % vs. 49,5 %), der in diesem Ausmaß bis zum Datenschnitt erhalten blieb. Der erhebliche Behandlungsvorteil im EFS und DFS steht im Einklang mit dem deutlich höheren Anteil an Patienten, die unter Enfortumab vedotin + Pembrolizumab eine pathologische Komplettremission (pCR) erreichten (57,1 % vs. 8,6 %; RR = 5,765 [3,534; 9,403], p < 0,0001).

Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes bedeutet den Übergang in eine palliative Behandlungssituation. Die Vermeidung von Rezidiven ist folglich ein Hauptziel der Therapie des MIBC. Vor dem Hintergrund der deutlichen und konsistenten Reduktion des Risikos für ein EFS- bzw. DFS-Ereignis sowie der Verbesserung im Endpunkt pCR liegt in der ***Kategorie Morbidität ein erheblicher Zusatznutzen*** vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie EV-303 mit dem FACT-Bl-Cys und dem BCI und somit mit zwei separaten krankheitsspezifischen Fragebögen erhoben. Es wurden keine signifikanten und relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen beobachtet. ***In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Zusatznutzen nicht belegt.***

Sicherheit/Verträglichkeit

Aus den unterschiedlichen Behandlungskonzepten in den Studienarmen und den daraus resultierenden systematisch verschiedenen Beobachtungsdauern zwischen Interventions- und Kontrollarm ergibt sich eine potenzielle Verzerrung der UE-Ergebnisse, die die Interpretation der Ergebnisse erschwert: UE wurden unter Enfortumab vedotin + Pembrolizumab deutlich länger systematisch erfasst. Zudem ist ein Therapieabbruch aufgrund von UE im Kontrollarm nicht möglich, da keine perioperative systemische Therapie erfolgte. Über den Studienverlauf wurden im EV+P-Arm schwere UE (71,9 % vs. 45,9 %), SUE (58,7 % vs. 40,9 %) und Therapieabbrüche aufgrund von UE (48,5 % vs. 0 %) häufiger beobachtet als im Kontrollarm. UE in der Neoadjuvanz führten in beiden Armen nur bei einzelnen Patienten (Intervention vs. Kontrolle, 7 vs. 3 Patienten) dazu, dass die Operation nicht durchgeführt wurde. Die beobachteten Ereignisse verhindern somit nicht die kurativ intendierte Behandlung der Patienten.

In durchgeführten Ereigniszeitanalysen über den gesamten Studienverlauf ergaben sich signifikante Unterschiede zuungunsten von Enfortumab vedotin + Pembrolizumab in Bezug auf die Gesamtrate an UE (HR = 1,714 [1,329; 2,210], p < 0,0001, ergänzend dargestellt) und UE, die zum Therapieabbruch führten (HR nicht berechenbar, p < 0,0001) sowie signifikante Unterschiede zugunsten von Enfortumab vedotin + Pembrolizumab in Bezug auf schwere und schwerwiegende UE (HR = 0,530 [0,370; 0,761], p = 0,0005 bzw. HR = 0,694 [0,484; 0,995], p = 0,0470).

In der operativen Phase, in der die Patienten in beiden Studienarmen vergleichbar behandelt (operativer Eingriff/keine systemische Therapie) und nachverfolgt wurden, traten im EV+P-Arm signifikant weniger schwere und schwerwiegende UE auf als im Kontrollarm. Aus den beobachteten Ereignisraten ergeben sich Relative Risiken von RR = 0,691 [0,523; 0,914], p = 0,0086 und RR = 0,630 [0,458; 0,866], p = 0,0037 zugunsten des EV+P-Arms. Fünf Patienten im EV+P-Arm haben die Behandlung aufgrund von UEs in der operativen Phase adjuvant nicht weitergeführt.

In der Studie EV-303 sind keine neuen – für Enfortumab vedotin und/oder Pembrolizumab bisher unbekannten – Nebenwirkungen identifiziert worden. Das Sicherheitsprofil wird in dem vorliegenden therapeutischen Setting als bekannt und handhabbar eingestuft. ***In der Kategorie Sicherheit/Verträglichkeit ist ein Zusatznutzen insgesamt nicht belegt.***

Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation (Abschnitt 4.3.1.3.2). Dementsprechend wird der Zusatznutzen auf Basis der Gesamtpopulation abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das muskelinvasive Harnblasenkarzinom ist eine aggressive Erkrankung mit hohen Rezidiv-, Progressions- und Mortalitätsraten. Patienten mit resezierbarem MIBC, die im Rahmen einer radikalen Zystektomie nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen, sind ein vulnerables Kollektiv mit großem therapeutischem Bedarf. Unter der bisherigen Standardtherapie scheitert die kurativ intendierte Therapie bei einem relevanten Teil der Patienten, mit einer medianen Zeit bis zum Rezidiv von etwa 15 Monaten.

Die Zulassung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab als perioperative Therapie stellt einen Paradigmenwechsel für die Behandlung der Patienten im Anwendungsgebiet dar. Erstmalig liegt ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für ein platinfreies, perioperatives Therapieregime vor. In der Gesamtschau der pivotalen Studie EV-303 zeigen sich folgende, bislang nicht beobachtete Effektstärken:

- eine erhebliche Reduktion des Sterberisikos um 50 %;
- eine erhebliche Reduktion des Risikos für ein EFS-Ereignis (60 %) bzw. DFS-Ereignis (63 %) und folglich eine verbesserte Chance auf eine erfolgreiche kurative Therapie;

- eine deutliche Steigerung des Anteils an Patienten mit einer pathologischen Komplettremission um 48 Prozentpunkte (pCR, 57,1 % vs. 8,6 %);

- keine Hinweise auf eine sich systematisch verschlechternde Lebensqualität bei einem gleichzeitig bekannten und handhabbaren Nebenwirkungsprofil.

Fazit: Die Therapie des MIBC ist kurativ intendiert mit den Zielen, die Chancen der Patienten auf Heilung zu verbessern und ihr Überleben zu verlängern. Die erheblichen Risikoreduktionen unter Enfortumab vedotin + Pembrolizumab in den Kategorien Mortalität und Morbidität bei einem etablierten und handhabbaren Sicherheitsprofil stellen eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. In der Gesamtschau liegt somit in Übereinstimmung mit der oben zitierten medizinischen Einschätzung der Relevanz der neuen Therapie ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	Erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[20], Molenberghs 2010[21]).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

[20] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[21] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006[22]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[23]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum

[22] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[23] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: https://www.fachinfo.de/) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. https://doi.org/10.1200/jco.18.00915.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Astellas Pharma GmbH (2022): Padcev™ 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2026 [Zugriff: 29.06.2026]. URL: http://www.fachinfo.de.

2. MSD Sharp & Dome GmbH (2015): KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2026 [Zugriff: 29.06.2026]. URL: http://www.fachinfo.de.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008 (zuletzt aktualisiert 2026)): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 30.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4105/VerfO_2025-11-20_iK_2026-04-08.pdf.
4. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M, et al. (2024): Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.5; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies.
5. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 12.02.2026]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html.
6. American Urological Association (AUA)/American Society of Clinical Oncology (ASCO)/ American Society for Radiation Oncology (ASTRO)/ Society of Urologic Oncology (SUO) (2024): Treatment of non-metastatic muscle invasive bladder cancer; AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline (2017; Amended 2020, 2024). [Zugriff: 30.01.2026]. URL: https://www.auanet.org/documents/Guidelines/PDF/2024%20Guidelines/MIBC%20Unabridged%20043024.pdf.
7. deWit M, Bauernhofer T, Bokemeyer C, Grimm M-O, Hoffmann W, Lorch A, et al. (2024): Onkopedia-Leitlinien: Urothelkarzinom (Harnblasenkarzinom). [Zugriff: 08.12.2025]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/urothelkarzinom-harnblasenkarzinom/@@guideline/html/index.html.
8. European Association of Urology (EAU), A.G. van der Heijden (Chair), H.M. Bruins, A. Carrion, R. Cathomas, E.M. Compérat, et al. (2026): EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer (2026). [Zugriff: 11.05.2026]. URL: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2026_2026-03-12-154326_cgak.pdf.
9. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2025): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 3.0, 2025, AWMF-Registernummer: 032-038OL. [Zugriff: 06.11.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-038OLl_S3_Frueherkennung-Diagnose-Therapie-Nachsorge-Harnblasenkarzinom_2025-04.pdf.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2026): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Version 1.2025; Bladder Cancer. [Zugriff: 27.05.2026]. URL: www.NCCN.org.
11. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. (2022): Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol; 33(3):244–58.

12. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG (2012): Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. Eur Urol; 61(5):1039–47.
13. Kim KH, Lee HW, Ha HK, Seo HK (2023): Perioperative systemic therapy in muscle invasive bladder cancer: Current standard method, biomarkers and emerging strategies. Investig Clin Urol; 64(3):202–18.
14. Vale (corresponding author), Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration (2005): Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol; 48(2):202–5; discussion 5–6.
15. Sternberg CN, Squires P, Song Y, Wu A, Gao Y, Kataria RS, et al. (2025): Evaluation of Event-Free Survival as a Surrogate Endpoint for Overall Survival in Muscle-Invasive Bladder Cancer Following Neoadjuvant Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. Oncol Ther; 13(4):1225–41.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2024-B-215; Enfortumab Vedotin zur Behandlung des muskelinvasiven Blasenkarzinoms (für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet).
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2026): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: Muskelinvasives Blasenkarzinom (MIBC), neoadjuvante/adjuvante Therapie nach Zystektomie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin). [Zugriff: 30.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7656/2026-01-22_AM-RL-XII_Durvalumab_D-1227.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, PDL1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie). [Zugriff: 13.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5661/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-821_BAnz.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Pembrolizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, triple-negativ, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Chemotherapie). [Zugriff: 13.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7116/2025-03-20_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1108_BAnz.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, neoadjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie). [Zugriff: 13.02.2026]. URL:

https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6451/2024-02-01_AM-RL-XII_Nivolumab_D-966_BAnz.pdf.
21. Osanto S, Álvarez Gómez de Segura C (2020): Neoadjuvant and adjuvant treatments in muscle-invasive bladder cancer: Where are we? (Tratamientos neoadyuvantes y adyuvantes en cáncer de vejiga músculo invasivo: ¿dónde nos encontramos?).Arch Esp Urol; 73(10):971–85.
22. Koh DM, Husband JE (2003): Patterns of recurrence of bladder carcinoma following radical cystectomy. Cancer Imaging; 3(2):96–100.
23. Tumorregister München (TRM) (2017): Spezielle Auswertungen C67: Invasives Harnblasenkarzinom Zeit bis Progression. [Zugriff: 12.06.2026]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Trastuzumab Emtansin (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung). [Zugriff: 13.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4361/2020-07-02_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_D-498_BAnz.pdf.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Pertuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie). [Zugriff: 13.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5908/2023-03-16_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-871_BAnz.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, adjuvante Therapie, Monotherapie, vorbehandelte Patienten). [Zugriff: 13.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5820/2023-01-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab-Niere_D-833_BAnz.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Atezolizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 50 %, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie). [Zugriff: 13.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7120/2025-03-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-1118_BAnz.pdf.
28. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. (2003): Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med; 349(9):859–66.
29. Martini A, Jia R, Ferket BS, Waingankar N, Plimack ER, Crabb SJ, et al. (2019): Tumor downstaging as an intermediate endpoint to assess the activity of neoadjuvant systemic therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. Cancer; 125(18):3155–63.

30. Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Vavassori I, Barni S (2014): Correlation of pathologic complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer treated with cystectomy: a meta-analysis. Eur Urol; 65(2):350–7.
31. Waingankar N, Jia R, Marqueen KE, Audenet F, Sfakianos JP, Mehrazin R, et al. (2019): The impact of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy on conditional survival among patients with muscle-invasive bladder cancer. Urol Oncol; 37(9):572.e21–.e28.
32. Yan J, Humphries B, Xie R, Yin Z, Bo Z, Diao S, et al. (2025): Statistical Methods for Analyzing EQ-5D in Randomized Clinical Trials: A Systematic Literature Review. Value Health; 28(7):1126–35.
33. Pickard AS, De Leon MC, Kohlmann T, Cella D, Rosenbloom S (2007): Psychometric comparison of the standard EQ-5D to a 5 level version in cancer patients. Med Care; 45(3):259–63.
34. Rabin R, de Charro F (2001): EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med; 33(5):337–43.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Selpercatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, Monotherapie, ab 12 Jahren). [Zugriff: 27.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7539/2025-11-20_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-1204_BAnz.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom). [Zugriff: 13.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4534/2020-11-05_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-541_BAnz.pdf.
37. Michels CTJ, Wijburg CJ, Abma IL, Witjes JA, Grutters JPC, Rovers MM (2019): Translation and validation of two disease-specific patient-reported outcome measures (Bladder Cancer Index and FACT-Bl-Cys) in Dutch bladder cancer patients. J Patient Rep Outcomes; 3(1):62.
38. Anderson CB, Feurer ID, Large MC, Steinberg GD, Barocas DA, Cookson MS, et al. (2012): Psychometric characteristics of a condition-specific, health-related quality-of-life survey: the FACT-Vanderbilt Cystectomy Index. Urology; 80(1):77–83.
39. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. (1993): The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol; 11(3):570–9.
40. Choi H, Park JY, Bae JH, Tae BS (2020): Health-related quality of life after radical cystectomy. Transl Androl Urol; 9(6):2997–3006.
41. Luckett T, King MT, Butow PN, Oguchi M, Rankin N, Price MA, et al. (2011): Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations. Ann Oncol; 22(10):2179–90.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften

Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Abirateron und/oder Prednison). [Zugriff: 13.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6073/2023-07-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-900_BAnz.pdf.

43. Arman T, Mher B, Varujan S, Sergey F, Ashot T (2020): Health-related quality of life in patients undergoing radical cystectomy with modified single stoma cutaneous ureterostomy, bilateral cutaneous ureterostomy and ileal conduit. Int Urol Nephrol; 52(9):1683–9.
44. Danna BJ, Metcalfe MJ, Wood EL, Shah JB (2016): Assessing Symptom Burden in Bladder Cancer: An Overview of Bladder Cancer Specific Health-Related Quality of Life Instruments. Bladder Cancer; 2(3):329–40.
45. Grobet-Jeandin E, Pinar U, Parra J, Rouprêt M, Seisen T (2023): Health-related quality of life after curative treatment for muscle-invasive bladder cancer. Nat Rev Urol; 20(5):279–93.
46. Lahoud J, Patel MI, Naher S, Mercieca-Bebber R (2024): A systematic review of the patient reported outcomes that affect patients with muscle invasive bladder cancer after radical cystectomy and urinary diversion. BJUI Compass; 5(6):524–40.
47. Tsaturyan A, Beglaryan M, Kirakosyan Y, Martirosyan D, Mkhitaryan M, Shahsuvaryan V, et al. (2020): Assessment of health-related quality of life of male patients with ileal orthotopic neobladder compared to cutaneous ureterostomy. Cent European J Urol; 73(2):160–6.
48. Zhou Q, Chen X, Chen Q, Hao L (2023): Factors Influencing Quality of Life and Functional Outcomes in Patients With Bladder Cancer. Cancer Control; 30:10732748231212353.
49. Gilbert SM, Dunn RL, Hollenbeck BK, Montie JE, Lee CT, Wood DP, et al. (2010): Development and validation of the Bladder Cancer Index: a comprehensive, disease specific measure of health related quality of life in patients with localized bladder cancer. J Urol; 183(5):1764–9.
50. Gilbert SM, Wood DP, Dunn RL, Weizer AZ, Lee CT, Montie JE, et al. (2007): Measuring health-related quality of life outcomes in bladder cancer patients using the Bladder Cancer Index (BCI). Cancer; 109(9):1756–62.
51. Gellhaus PT, Cary C, Kaimakliotis HZ, Johnson CS, Weiner M, Koch MO, et al. (2017): Long-term Health-related Quality of Life Outcomes Following Radical Cystectomy. Urology; 106:82–6.
52. Hedgepeth RC, Gilbert SM, He C, Lee CT, Wood DP, Jr. (2010): Body image and bladder cancer specific quality of life in patients with ileal conduit and neobladder urinary diversions. Urology; 76(3):671–5.
53. Merck Sharp & Dohme LLC (MSD) (2025): EV-303: "A Randomized Phase 3 Study Evaluating Cystectomy with Perioperative Pembrolizumab and Cystectomy with Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab versus Cystectomy Alone in Participants who are Cisplatin-Ineligible or Decline Cisplatin with Muscle-Invasive Bladder Cancer"; Clinical Study Report (CSR); Data Cut-off 06-JUN-2025; study ongoing.
54. Mead GM, Russell M, Clark P, Harland SJ, Harper PG, Cowan R, et al. (1998): A randomized trial comparing methotrexate and vinblastine (MV) with cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) in advanced transitional cell carcinoma: results

and a report on prognostic factors in a Medical Research Council study. MRC Advanced Bladder Cancer Working Party. Br J Cancer; 78(8):1067–75.

55. European Medicines Agency (EMA) (1994): ICH Topic E 7; Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. [Zugriff: 24.02.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf.
56. Galsky MD, Hoimes CJ, Necchi A, Shore N, Witjes JA, Steinberg G, et al. (2021): Perioperative pembrolizumab therapy in muscle-invasive bladder cancer: Phase III KEYNOTE-866 and KEYNOTE-905/EV-303. Future oncology (London, England); 17(24):3137–50.
57. Vulsteke C, Adra N, Danchaivijitr P, Sabadash M, Rodriguez-Vida A, Zhang Z, et al. (2026): Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Bladder Cancer. N Engl J Med; 394(13):1257–69.
58. Merck Sharp & Dohme Llc (2019): CTgov: Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) Plus Cystectomy or Perioperative Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin Plus Cystectomy Versus Cystectomy Alone in Participants Who Are Cisplatin-ineligible or Decline Cisplatin With Muscle-invasive Bladder Cancer (MK-3475-905/KEYNOTE-905/EV-303) (NCT03924895). Stand des Eintrags: 28.08.2025 [Zugriff: 11.06.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03924895.
59. Merck Sharp & Dohme Llc (2019): MK-3475-905 - Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) Plus Cystectomy or Perioperative Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin Plus Cystectomy Versus Cystectomy Alone in Participants Who Are Cisplatin-ineligible or Decline Cisplatin With Muscle-invasive Bladder Cancer (MK-3475-905/KEYNOTE-905/EV-303) (2023-504932-16-00). Stand des Eintrags: 04.05.2026 [Zugriff: 11.06.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504932-16-00.
60. Merck Sharp & Dohme Llc (2019): MK-3475-905 - EU-CTR: A Randomized Phase 3 Study Evaluating Cystectomy with Perioperative Pembrolizumab and Cystectomy with Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab versus Cystectomy Alone in Participants who are Cisplatin-Ineligible or Decline Cisplatin with Muscle-Invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-905/EV-303) (2018-003809-26). [Zugriff: 11.06.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003809-26.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2026): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Nivolumab (D-1280). [Zugriff: 03.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1294/2026-04-27_Wortprotokoll_Nivolumab_D-1280.pdf.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: (Durvalumab (D-1227). [Zugriff: 24.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1247/2025-12-08_Wortprotokoll_Durvalumab_D-1227.pdf.
63. Bristol Myers Squibb GmbH & Co KGaA (BMS) (2024): Nivolumab (OPDIVO); Modul 3 Y; Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin. [Zugriff: 08.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7761/2024_06_19_Modul3Y_Nivolumab.pdf.

64. Niegisch G, Grimm MO, Hardtstock F, Krieger J, Starry A, Osowski U, et al. (2024): Treatment patterns and clinical outcomes in metastatic urothelial carcinoma: a German retrospective real-world analysis. Future Oncol; 20(19):1351–66.
65. Ohlmann CH, Kerkmann M, Holtmann L, Gschwend JE, Retz M, de Wit M (2022): [Quality assurance for the treatment of muscle-invasive and metastasized bladder carcinoma in Germany : An initiative of the Working Groups Urological Oncology (AUO) and Internal Oncology (AIO) in the German Cancer Society (DKG)]. (Qualitätssicherung zur Therapie des muskelinvasiven und metastasierten Harnblasenkarzinoms in Deutschland : Eine Initiative der Arbeitsgemeinschaften Urologische Onkologie (AUO) und Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG).).Urologie; 61(12):1351–64.
66. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2025): Datenbankabfrage; C67; 5-Jahresprävalenz nach Alter und Geschlecht. [Zugriff: 07.04.2026]. URL: www.krebsdaten.de.
67. Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, Burger M, Alemozaffar M, Nielsen ME, et al. (2017): Bladder cancer. Nat Rev Dis Primers; 3:17022.
68. Dobruch J, Oszczudłowski M (2021): Bladder Cancer: Current Challenges and Future Directions. Medicina (Kaunas); 57(8):749.
69. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2023): Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen; Endergebnisse des Mikrozensus 2021. [Zugriff: 07.04.2026]. URL: www.destatis.de.
70. Stuart J, Zhuleku E, Mevius A, Squires P, Ramamurthy C, Deiters B, et al. (2026): Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes of Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy: A Retrospective Analysis of Health Insurance Claims Data in Germany. Oncol Ther; 14(1):373–88.
71. Astra Zeneca GmbH (2025): Durvalumab (IMFINZI®); Modul 4 A; Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC). [Zugriff: 22.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8985/2025_07_25_Modul4A_Durvalumab.pdf.
72. Bristol Myers Squibb GmbH & Co KGaA (BMS) (2025): Nivolumab (OPDIVO®); Modul 4 R; Zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC. [Zugriff: 22.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9418/2025_12_12_Modul4R_Nivolumab.pdf.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Medline MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	07.05.2026
Zeitsegment	1946 to May 05, 2026
Suchfilter	Lefebvre [4] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	enfortumab*.mp.	789
2	padcev.mp.	25
3	AGS-22*.mp.	6
4	AGS 22*.mp.	6
5	AGS22*.mp.	2
6	ASG-22CE.mp.	2
7	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR5 OR 6	806
8	bladder cancer.mp.	51605
9	exp Urinary Bladder Neoplasms/	69032
10	8 OR 9	84873
11	7 AND 10	419
12	exp randomized controlled trial/	661179
13	controlled clinical trial.pt.	95752
14	(randomized or placebo or randomly).ab.	1275192
15	clinical trials as topic.sh.	207399
16	trial.ti.	366801
17	12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16	1775298
18	exp animals/ not humans.sh.	5450661
19	17 NOT 18	1639086
20	11 AND 19	38

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.05.2026	
Zeitsegment	Stand: März 2026	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	enfortumab*.mp.	137
2	padcev.mp.	12
3	AGS-22*.mp.	0
4	AGS 22*.mp.	0
5	AGS22*.mp.	0
6	ASG-22CE.mp.	5
7	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR5 OR 6	137
8	bladder cancer.mp.	4225
9	exp Urinary Bladder Neoplasms/	2503
10	8 OR 9	5044
11	7 AND 10	50
12	limit 11 to trial registry record	15
13	11 NOT 12	35

Einträge in Studienregistern werden separat über die Suche direkt in den Studienregistern gesucht und bei der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials daher ausgeschlossen.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	06.05.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	bladder cancer [Condition/disease] AND enfortumab vedotin OR Padcev [Intervention]
Treffer	39

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	06.05.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	enfortumab vedotin OR Padcev
Treffer	11

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/
Datum der Suche	12.05.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	enfortumab vedotin, Padcev [contain any of these terms]
Treffer	18

Auf dem Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency wurde am 01.06.2026 eine Suche durchgeführt. Gesucht wurde nach „Padcev“ unter „Product name“, sowie „Enfortumab vedotin“ und „Enfortumab“ unter „Active substance“. Alle drei Begriffe wurden noch einmal im allgemeinen Suchfeld eingegeben. Es wurde bei der Suche kein Treffer erhalten.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf, Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben, Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend, Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien,

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen,

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Bei den im Rahmen der bibliografischen Recherche im Volltext gescreenten Treffer handelt es sich um Volltextpublikationen zu der relevanten Studie EV-303, d. h. es wurden keine Treffer im Volltext gescreent und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdaten-banksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-92: Liste der über die Suche erhaltenen Studienregistereinträge; clinicaltrials.gov

Studienregistereinträge, Clinicaltrials.gov			
#	**ID**	**Studie**	**Ein-/Ausschluss**
1	NCT05524545	Alx Oncology Inc (2022): A Study of Evorpacept (ALX148) With Enfortumab Vedotin for Subjects With Urothelial Carcinoma (ASPEN-07) (NCT05524545). Stand des Eintrags: 25.07.2025 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05524545.	A2
2	NCT03288545	Astellas Pharma Global Development, Inc (2017): A Study of Enfortumab Vedotin Alone or With Other Therapies for Treatment of Urothelial Cancer (NCT03288545). Stand des Eintrags: 24.03.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03288545.	A1 bzw. A5 EV-103; Studie schließt mehrere Kohorten ein, mit Randomisierung von la/mUC-Patienten in verschiedene Behandlungsgruppen und Beobachtung von MIBC-Patienten ohne Kontrollarm.
3	NCT03474107	Astellas Pharma Global Development, Inc (2018): A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin Versus (vs) Chemotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301) (NCT03474107). Stand des Eintrags: 09.01.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03474107.	A1

Studienregistereinträge, Clinicaltrials.gov			
#	**ID**	**Studie**	**Ein-/Ausschluss**
4	NCT05014139	Astellas Pharma Global Development, Inc (2021): A Study of Intravesical Enfortumab Vedotin For Treatment of Patients With Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) (NCT05014139). Stand des Eintrags: 20.11.2025 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05014139.	A1
5	NCT07475806	Astellas Pharma Global Development, Inc (2026): A Study to Find Out if Enfortumab Vedotin Given With Pembrolizumab Helps People With Muscle-invasive Bladder Cancer Keep Their Bladder (NCT07475806). Stand des Eintrags: 15.04.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07475806..	A5 (keine RC)
6	NCT07566156	Astellas Pharma Global Development, Inc (2026): Enfortumab Vedotin in Combination With Pembrolizumab vs. Concurrent Chemoradiotherapy (cCRT) in People With Muscle Invasive Bladder Cancer (EV-309) (NCT07566156). Stand des Eintrags: 04.05.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07566156.	A2
7	NCT03219333	Astellas Pharma Inc (2017): A Study of Enfortumab Vedotin for Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (NCT03219333). Stand des Eintrags: 27.08.2024 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03219333.	A1
8	NCT06011954	Astellas Pharma Korea, Inc (2023): A Study to Survey Adults in South Korea With Cancer Who Receive PADCEV Injection (NCT06011954). Stand des Eintrags: 14.04.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06011954.	A5
9	NCT04960709	AstraZeneca (2021): Treatment Combination of Durvalumab, Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab and Enfortumab Vedotin in Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer Ineligible to Cisplatin or Who Refuse Cisplatin (NCT04960709). Stand des Eintrags: 14.04.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04960709.	A2 (VOLGA-Studie)
10	NCT06204614	Brigham, Women's Hospital (2024): Drug Screening Using IMD in Bladder Cancer (NCT06204614). Stand des Eintrags: 12.01.2024 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06204614.	A5
11	NCT07129993	Daiichi Sankyo (2025): Study of Datopotamab Deruxtecan Plus Carboplatin or Cisplatin Versus Gemcitabine Plus Carboplatin or Cisplatin in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (NCT07129993). Stand des Eintrags: 19.03.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07129993.	A1
12	NCT04724018	Dana-Farber Cancer Institute (2021): Sacituzumab Govitecan Plus EV in Metastatic UC (NCT04724018).	A1

Studienregistereinträge, Clinicaltrials.gov			
#	**ID**	**Studie**	**Ein-/Ausschluss**
		Stand des Eintrags: 04.11.2025 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04724018.	
13	NCT06138561	Dana-Farber Cancer Institute (2024): Management of Cisplatin-Ineligible Patients With Metastatic Bladder Cancer and The Role of Geriatric Assessments (NCT06138561). Stand des Eintrags: 17.02.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06138561.	A5
14	NCT07548476	Dana-Farber Cancer Institute (2026): Acupuncture and Exercise for EV-Pembro-Induced Peripheral Neuropathy (NCT07548476). Stand des Eintrags: 04.05.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07548476.	A2
15	NCT05614739	Eli Lilly, Company (2023): FORAGER-1: A Study of LOXO-435 (LY3866288) in Participants With Cancer With a Change in a Gene Called FGFR3 (NCT05614739). Stand des Eintrags: 20.04.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05614739.	A2
16	NCT07218380	Eli Lilly, Company (2025): A Study of Vepugratinib (LY3866288) in Participants With Cancer in the Urinary Tract (NCT07218380). Stand des Eintrags: 17.04.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07218380.	A2
17	NCT04878029	Emory University (2021): Cabozantinib in Combination With Enfortumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (NCT04878029). Stand des Eintrags: 29.04.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04878029.	A1
18	NCT05756569.	Emory University (2023): Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab for the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer of Variant Histology (NCT05756569). Stand des Eintrags: 28.07.2025 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05756569.	A1
19	NCT07346053	Guliz Ozgun (2026): The Impact of Time-of-day Administration of EV/P on Objective Response Rate in Adults With Advanced Bladder Cancer (NCT07346053). Stand des Eintrags: 16.01.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07346053.	A3
20	NCT03869190	Hoffmann-La Roche (2019): Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatments and Combinations in Patients With Urothelial Carcinoma (MORPHEUS-UC) (NCT03869190). Stand des Eintrags: 22.01.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03869190.	A1
21	NCT07468838	Institut Cancerologie de l'Ouest (2026): Feasibility Study of Urinary cfDNA Analysis as a Non-invasive Monitoring Tool in Patients With Prostate or Bladder Cancer (NCT07468838). Stand des Eintrags: 16.03.2026 [Zugriff:	A2

Studienregistereinträge, Clinicaltrials.gov			
#	**ID**	**Studie**	**Ein-/Ausschluss**
		06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07468838.	
22	NCT05879653	Kyoto University Hospital (2023): Pembrolizumab and EV With Radiation Therapy for MIBC Patients (PEVRAD) (NCT05879653). Stand des Eintrags: 29.08.2025 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05879653.	A2
23	NCT06434350	M.D. Anderson Cancer Center (2024): Enfortumab Vedotin With Radiation for Locally Advanced Bladder Cancer (CONSOLIDATE) (NCT06434350). Stand des Eintrags: 02.03.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06434350.	A2
24	NCT06809140	Matthew Galsky (2025): Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab With Selective Bladder Sparing for Treatment of Muscle-invasive Bladder Cancer (NCT06809140). Stand des Eintrags: 23.02.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06809140.	A1
25	NCT07087860	Mayo Clinic (2025): Therapeutic Plasma Exchange With Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab for Treatment of Bladder Cancers (NCT07087860). Stand des Eintrags: 09.12.2025 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07087860.	A2
26	NCT06764095	Mayo Clinic (2025): Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab With Cystectomy and/or Ureterectomy for Locally Advanced or Metastatic Bladder and Upper Urothelial Tract Cancer, CAST-AI Trial (NCT06764095). Stand des Eintrags: 12.02.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06764095.	A1
27	NCT05239624	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2022): Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in People With Bladder Cancer (NCT05239624). Stand des Eintrags: 13.04.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05239624.	A5
28	NCT03924895	Merck Sharp & Dohme Llc (2019): Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) Plus Cystectomy or Perioperative Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin Plus Cystectomy Versus Cystectomy Alone in Participants Who Are Cisplatin-ineligible or Decline Cisplatin With Muscle-invasive Bladder Cancer (MK-3475-905/KEYNOTE-905/EV-303) (NCT03924895). Stand des Eintrags: 28.08.2025 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03924895.	E (EV-303)
29	NCT04700124	Merck Sharp & Dohme Llc (2021): Perioperative Enfortumab Vedotin (EV) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Chemotherapy for Cisplatin-Eligible Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC) (MK-3475-B15/ KEYNOTE-B15 EV-304) (NCT04700124). Stand des Eintrags: 05.02.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04700124.	A1 (EV-304)

Studienregistereinträge, Clinicaltrials.gov			
#	**ID**	**Studie**	**Ein-/Ausschluss**
30	NCT06305767	Merck Sharp & Dohme Llc (2024): A Clinical Study of Intismeran Autogene (V940) Treatment and Pembrolizumab in People With Bladder Cancer (V940-005/INTerpath-005) (NCT06305767). Stand des Eintrags: 13.01.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06305767.	A2
31	NCT07232602	Merck Sharp & Dohme Llc (2026): KEYMAKER-U04 Substudy 04D: A Clinical Study of New Treatments Given With Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in People With Urothelial Cancer (MK-3475-04D/KEYMAKER-U04) (NCT07232602). Stand des Eintrags: 24.04.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07232602.	A5
32	NCT03606174	Mirati Therapeutics Inc (2018): A Phase 2 Study of Sitravatinib in Combination With PD-(L)1 Checkpoint Inhibitor Regimens in Patients With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (NCT03606174). Stand des Eintrags: 24.08.2023 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03606174.	A1
33	NCT04963153	National Cancer Institute (2022): Testing Combination Erdafitinib and Enfortumab Vedotin in Metastatic Bladder Cancer After Treatment With Chemotherapy and Immunotherapy (NCT04963153). Stand des Eintrags: 13.04.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04963153.	A1
34	NCT06041503	National Cancer Institute (2026): Enfortumab Vedotin With or Without Pembrolizumab in Rare Genitourinary Tumors (E-VIRTUE) (NCT06041503). Stand des Eintrags: 23.01.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06041503.	A1
35	NCT07421700	Pfizer (2026): Symbiotic-GU-06: A Study to Learn About PF-08634404 Alone or In Combination With Enfortumab Vedotin in Urothelial Cancer (NCT07421700). Stand des Eintrags: 20.04.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07421700.	A2
36	NCT05656235	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2024): Renal Retention in High Grade Upper Tract Urothelial Cancer (NCT05656235). Stand des Eintrags: 08.01.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05656235.	A2
37	NCT06470282	University of California, San Francisco (2025): Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab Combined With Radiotherapy in Muscle Invasive Bladder Cancer (NCT06470282). Stand des Eintrags: 18.02.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06470282.	A2
38	NCT06394570	University of Texas Southwestern Medical Center (2024): Enfortumab Vedotin and Stereotactic Radiation for Localized, Cisplatin Ineligible Muscle Invasive Bladder Cancer (NCT06394570). Stand des Eintrags: 15.09.2025	A2

Studienregistereinträge, Clinicaltrials.gov			
#	ID	Studie	Ein-/Ausschluss
		[Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06394570.	
39	NCT06493552	Vasgene Therapeutics, Inc (2025): Modular Trial of sEphB4-HSA in EphrinB2-High Solid Tumors (NCT06493552). Stand des Eintrags: 03.04.2025 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06493552.	A1

Tabelle 4-93: Liste der über die Suche erhaltenen Studienregistereinträge; EU-CTR

Studienregistereinträge, EU-CTR			
#	ID	Studie	Ein-/Ausschluss
1	2017-003344-21	Astellas Pharma Global Development, Inc (2019): 7465-CL-0301 - An Open-Label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301) (2017-003344-21). [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003344-21.	A1 bzw. A5 EV-103; Studie schließt mehrere Kohorten ein, mit Randomisierung von la/mUC-Patienten in verschiedene Behandlungsgruppen und Beobachtung von MIBC-Patienten ohne Kontrollarm.
2	2020-005452-38	AstraZeneca Ab (2021): D910PC00001 - A Phase III Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab in Combination With Enfortumab Vedotin for Perioperative Treatment in Patients Ineligible for Cisplatin or Who Refuse Cisplatin Undergoing Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer (VOLGA) (2020-005452-38). [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005452-38.	A2 (VOLGA-Studie)
3	2019-003653-29	Bicycle Tx Limited (2020): BT5528-100 - Phase I/II Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Clinical Activity of BT5528 in Patients with Advanced Malignancies Associated with EphA2 Expression (2019-003653-29). [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003653-29.	A2
4	2017-004634-28	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2019): WO39613 - A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC	A1

Studienregistereinträge, EU-CTR			
#	**ID**	**Studie**	**Ein-/Ausschluss**
		UROTHELIAL CARCINOMA AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY (MORPHEUS-mUC) (2017-004634-28). [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004634-28.	
5	2020-002964-29	Gilead Sciences Inc (2021): IMMU-132-13 - A Randomized Open-Label Phase III Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Subjects with Metastatic or Locally Advanced Unresectable Urothelial Cancer (2020-002964-29). [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002964-29.	A1
6	2018-003809-26	Merck Sharp & Dohme Llc (2019): MK-3475-905 - A Randomized Phase 3 Study Evaluating Cystectomy with Perioperative Pembrolizumab and Cystectomy with Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab versus Cystectomy Alone in Participants who are Cisplatin-Ineligible or Decline Cisplatin with Muscle-Invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-905/EV-303) (2018-003809-26). [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003809-26.	E (EV-303)
7	2020-003106-31	Merck Sharp & Dohme Llc (2021): MK-3475-B15 - A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Evaluate Perioperative Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Gemcitabine and Cisplatin in Cisplatin-eligible Participants with Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-B15 / EV-304) (2020-003106-31). [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003106-31.	A1 (EV-304)
8	2022-001371-14	Merck Sharp & Dohme Llc (2023): MK-3475-04B - A Phase 1/2 Randomized, Umbrella Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin (EV) in Combination With Investigational Agents Versus Pembrolizumab Plus EV, as First-Line Treatment for Participants With Advanced Urothelial Carcinoma (KEYMAKER-U04): Substudy 04B (2022-001371-14). [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001371-14..	A5
9	2018-001527-39	Seagen Inc (2021): SGN22E-002 - A study of enfortumab vedotin (ASG-22CE) as monotherapy or in combination with other anticancer therapies for the treatment of urothelial cancer (2018-001527-39). [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001527-39.	A1 (la/mUC)
10	2019-004542-15	Seattle Genetics, Inc (2020): SGN22E-003 - An open-label, randomized, controlled phase 3 study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab versus chemotherapy	A1

Studienregistereinträge, EU-CTR			
#	ID	Studie	Ein-/Ausschluss
		alone in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer (2019-004542-15). [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004542-15.	
11	2017-003479-78	Seattle Genetics Inc (2018): SGN22E-001 - A single-arm, open-label, multicenter study of enfortumab vedotin (ASG-22CE) for treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who previously received immune checkpoint inhibitor (CPI) therapy. (2017-003479-78). [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003479-78.	A5

Tabelle 4-94: Liste der über die Suche erhaltenen Studienregistereinträge; CTIS

Studienregistereinträge, CTIS			
#	ID	Studie	Ein-/Ausschluss
1	2024-517571-20-00.	Astellas Pharma Global Development Inc (2018): 7465-CL-0301 - An Open-Label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (2024-517571-20-00). Stand des Eintrags: 26.11.2025 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517571-20-00.	A1
2	2023-507342-84-00	Astrazeneca (2021): D910PC00001 - Volga - A Phase III Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab in Combination With Enfortumab Vedotin for Perioperative Treatment in Patients Ineligible for Cisplatin or Who Refuse Cisplatin Undergoing Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer (VOLGA) (2023-507342-84-00). Stand des Eintrags: 27.04.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507342-84-00.	A2 (VOLGA-Studie)
3	2024-516906-47-00	Daiichi Sankyo Inc (2025): DS1062-328 - A Randomized, Open-Label, Phase 2/3 Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) plus Carboplatin or Cisplatin versus Gemcitabine plus Carboplatin or Cisplatin in Participants with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (la/mUC) who Progressed During or After Enfortumab Vedotin (EV) plus Pembrolizumab Combination Treatment (2024-516906-47-00). Stand des Eintrags: 29.04.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516906-47-00.	A1

Studienregistereinträge, CTIS			
4	2025-522855-25-00	Eli Lilly & Co J4G-MC-JZVD - J4G-MC-JZVD - FORAGER-2: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Vepugratinib Combined with Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Adults with Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma with an FGFR3 Genetic Alteration (2025-522855-25-00). Stand des Eintrags: 24.04.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-522855-25-00.	A1
5	2024-511587-93-00	Fondazione Irccs Istituto Nazionale Dei Tumori REPRINT - Activity of Pembrolizumab plus Enfortumab Vedotin in Collecting Duct and Renal Medullary Carcinoma (REPRINT trial) (2024-511587-93-00). Stand des Eintrags: 23.10.2025 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511587-93-00.	A1
6	2025-521644-37-00	Frankfurter Institut Fuer Klinische Krebsforschung Ikf GmbH (2025): UKT-IKF-DEPECA-1 - DEPECA-1 – DEfeating PEnile CAncer 1 – A Phase II study to evaluate a first-line systemic therapy with enfortumab vedotin plus avelumab for advanced and metastatic penile carcinoma (2025-521644-37-00). Stand des Eintrags: 25.03.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521644-37-00.	A1
7	EUCT=2023-508302-24-00	Gilead Sciences Inc (2019): IMMU-132-06 - A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Unresectable Locally Advanced/Metastatic Urothelial Cancer (2023-508302-24-00). Stand des Eintrags: 13.04.2026 [Zugriff: 12.05.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508302-24-00.	A2
8	2024-515511-21-00	Grupo Espanol De Tumores Neuroendocrinos (2025): EVNEC - Multicenter, open label, single arm, phase II study to assess the efficay and safety of enfortumab-vedotin (EV) as a single agent in patients with advanced Neuroendocrine Carcinomas (NEC) refractory or ineligible to platinum-containing chemotherapy (2024-515511-21-00). Stand des Eintrags: 29.10.2025 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515511-21-00.	A1
9	2024-514163-26-00	Grupo Espanol Multidisciplinar De Melanoma (2025): GEM 2303 - A Phase II, Open-Label, Multicenter, Non-Randomized Study Of The Efficacy And Safety Of Enfortumab Vedotin In Combination With Pembrolizumab Previously Treated (2024-514163-26-00). Stand des Eintrags: 18.03.2025 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514163-26-00.	A5
10	2023-504932-16-00	Merck Sharp & Dohme Llc (2019): MK-3475-905 - A Randomized Phase 3 Study Evaluating Cystectomy with Perioperative Pembrolizumab and Cystectomy with	E (EV-303)

Studienregistereinträge, CTIS			
		Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab versus Cystectomy Alone in Participants who are Cisplatin-Ineligible or Decline Cisplatin with Muscle-Invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-905/EV-303) (2023-504932-16-00). Stand des Eintrags: 04.05.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504932-16-00.	
11	2023-505615-21-00	Merck Sharp & Dohme Llc (2021): MK3475-B15 - A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Evaluate Perioperative Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Gemcitabine and Cisplatin in Cisplatin-eligible Participants with Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-B15 / EV-304) (2023-505615-21-00). Stand des Eintrags: 04.05.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505615-21-00.	A1 (EV-304)
12	2023-506385-30-00	Merck Sharp & Dohme Llc (2023): MK-3475-04B - A Phase 1/2, Umbrella Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab plus Enfortumab vedotin +/- Investigational Agents in First-Line metastatic urothelial carcinoma (2023-506385-30-00). Stand des Eintrags: 17.03.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506385-30-00.	A1
13	2023-506387-14-00	Merck Sharp & Dohme Llc (2024): MK-3475-04C - A Phase 1/2 Randomized, Umbrella Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-2870 Plus Enfortumab Vedotin (EV) With and Without Pembrolizumab, as Treatment for Participants With Advanced Urothelial Carcinoma (KEYMAKER-U04): Substudy 04C (2023-506387-14-00). Stand des Eintrags: 27.04.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506387-14-00.	A5
14	2023-505658-17-00	Merck Sharp & Dohme Llc (2024): V940-005 - A Phase 1/2 Study of V940 Plus Pembrolizumab With or Without Enfortumab Vedotin in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma (MIUC) (INTerpath-005) (2023-505658-17-00). Stand des Eintrags: 27.03.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505658-17-00.	A2
15	EUCT=2025-522253-19-00	Merck Sharp & Dohme Llc (2026): MK-3475-04D - A Phase 1/2 Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Study of Investigational Agents in Combination With Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab as First-Line Treatment in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: KEYMAKER-U04–Substudy 04D (2025-522253-19-00). Stand des Eintrags: 13.04.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-522253-19-00.	A1
16	2023-503421-19-00	Seagen Inc (2020): C5701003 - C5701003 - An open-label, randomized, controlled phase 3 study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab versus chemotherapy alone in previously untreated locally advanced or metastatic	A1

Studienregistereinträge, CTIS			
		urothelial cancer (2023-503421-19-00). Stand des Eintrags: 09.04.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503421-19-00.	
17	2023-503391-24-00	Seagen Inc (2021): C5701002/SGN22E-002 - C5701002/SGN22E-002 - A study of enfortumab vedotin (ASG-22CE) as monotherapy or in combination with other anticancer therapies for the treatment of urothelial cancer (2023-503391-24-00). Stand des Eintrags: 19.01.2026 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503391-24-00.	A1 (la/mUC)
18	2023-503388-40-00	Seagen Inc (2021): SGN22E-004 - A study of enfortumab vedotin given in the bladder for treatment of patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) (2023-503388-40-00). Stand des Eintrags: 02.04.2025 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503388-40-00.	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-95 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-95 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EV-303

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**<u>Primäres Studienziel</u>** Primäres Studienziel: Vergleich des ereignisfreien Überlebens (EFS) zwischen Studienarm C (perioperative Behandlung mit Enfortumab vedotin und Pembrolizumab) und Arm B (RC + PLND alleine). Hypothese (H1): Die perioperative Behandlung mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab in Zusammenhang mit einer RC + PLND ist einer alleinigen RC + PLND überlegen. **<u>Sekundäre Studienziele</u>** • Vergleich von Arm A (perioperatives Pembrolizumab im Rahmen einer RC + PLND) und Arm B (RC + PLND) in Bezug auf das EFS. • Vergleich des Gesamtüberlebens in Arm C und B, sowie Arm A und B. • Vergleich der pCR-Raten in Arm C und B, sowie Arm A und B. • Bewertung des DFS in Patienten aus Arm A, Arm B und Arm C, die nach der Operation krankheitsfrei waren. • Vergleich der pDS-Raten zwischen Arm A und Arm B, sowie und Arm C und Arm B. • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit einer perioperativen Behandlung mit Pembrolizumab oder Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab im Rahmen einer RC + PLND.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z, B, parallel, faktoriell)	Randomisierte, kontrollierte Studie mit 3 Armen 595 Patienten mit vorab unbehandeltem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC) wurden in 2 Stufen wie folgt randomisiert:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	inklusive Zuteilungsverhältnis	• **Stufe 1:** Randomisierung in Arm A und B (Verhältnis 1:1); Arm A (Pembrolizumab perioperativ plus radikale Zystektomie (RC) und pelvinen Lymphknotenadenektomie (PLND) und Arm B (RC + PLND) • **Stufe 2:** Randomisierung in Arme A, B und C in einem Verhältnis von 1:1:1, Mit Amendment 1 wurde ein dritter Studienarm (Arm C) in die Studie aufgenommen (Enfortumab vedotin (EV) perioperativ in Kombination mit Pembrolizumab + RC + PLND), die Randomisierung erfolgte im Folgenden in die Arme A, B und C. Aufgrund von positiven Studienergebnissen der Kombination von Enfortumab vedotin und Pembrolizumab in der Studie EV-103//KEYNOTE-869 /C5701002 /SGN22E-002 Kohorte K wurde mit dem Protokoll-Amendment 8 die Aufnahme in Arm A beendet (mit Ausnahme von Frankreich). Die Randomisierung anschließend in die Studie aufgenommener Patienten erfolgte in die Arme B und C. Zum Zeitpunkt des Protokoll-Amendments Nr. 10 war die Randomisierung abgeschlossen (344 Patienten randomisiert in Studienarme B und C in Stufe 2 → ITT2-Population). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tumorstadium (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1-T4aN1), Cisplatin-Eignung (Cisplatin-ungeeignet oder geeignet aber Ablehnung) und geographischer Region (Vereinigte Staaten von Amerika, Europäische Union, Großteil der Welt).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z, B, Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab für das Studienprotokoll insgesamt 11 Amendments, im Folgenden sind nur die Amendments mit relevanten Änderungen der Studienmethodik gelistet. **Amendment 1 (22. Juni 2020)** Aufnahme eines neuen Studienarms (Arm C), in dem die Pateinten mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab behandelt wurden. **Amendment 5 (25. Januar 2022)** Ausweitung der Einschlusskriterien und potenziell Verstärkung der Rekrutierung. Änderungen wurden vorgenommen in Bezug auf Randomisierung, Fallzahl, Statistische Auswertungen, Stratifizierungsfaktoren und der Studienpopulation (Aufnahme von Patienten, die zwar für Cisplatin geeignet waren, eine solche Behandlung aber abgelehnt haben). **Amendment 8 (01. November 2022)** Entscheidung, die Randomisierung in Arm A zu stoppen. Änderung der Randomisierung in Stufe 2 ausschließlich in die Arme B und C, in einem Verhältnis von 1 : 1, Streichung der Randomisierungsstufe 3. Reduktion der Fallzahl durch Stopp der Aufnahme in Arm A, Aktualisierung Maßnahmen zum Umgang mit Multiplizität. Herabstufung der pathologischen Komplettremission von einem primären zu einem wesentlichen sekundären Endpunkt und entsprechend auch Aktualisierung des SAP. Nivolumab wird als erlaubte adjuvante Behandlung in Arm B aufgenommen, sofern die Behandlung klinisch indiziert war. **Amendment 09 (29. Juni 2023)** Implementation der Erhebung von spät einsetzenden peripheren Neuropathien. Entscheidung, Arm A in Frankreich weiterlaufen zu lassen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Empfehlungen in Bezug auf den Umgang mit Pneumonitis/ILD **Amendment 10 (06. September 2024)** Alignment der Definition des Endpunktes EFS und des SAP mit klinischen Kriterien für die Bewertung eines MIBC und Revision des SAP anhand neuerer Literatur in Bezug auf die Zielpopulation (s. Item 6b). **Amendment 11 (16. Januar 2025)** Klarstellung der Definition des EFS-Endpunktes: jedwede MIBC-Resterkrankung, die durch Biopsie belegt ist, wird als Ereignis gezählt (s. Item 6b). Änderung der primären Analyse für den Endpunkt pCR: Verwendung der ITT-Population. **Amendment 12 (08. April 2026)** Änderung die Kriterien nach der die Durchführung der 2. Interimsanalyse und der finalen Analyse veranlasst werden. Sofern alle Hypothesen in der 1. Interimsanalyse abgelehnt werden können, richtet sich die Anzahl notwendiger Ereignisse an den Hypothesen für die ITT-1 Population.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** 1. Histologisch bestätigte Diagnose eines Urothelkarzinoms/MIBC (cT2–T4aN0M0 oder T1–T4aN1M0) mit vorwiegend (≥ 50 %) urothelialer Histologie, die durch eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung (BICR) (zentrale Pathologie und/oder Bildgebung) bestätigt werden muss: • T1-Erkrankungen (nur bei N1-Erkrankungen) und T2-Erkrankungen werden durch eine zentrale pathologische Überprüfung bestätigt, T3-, T4a-, N0- und N1-Erkrankungen werden durch eine zentrale Bewertung der Bildgebung bestätigt. • Hinweis: N1-Erkrankungen werden durch eine zentrale Bewertung der Bildgebung bestätigt. • Wenn eine Lymphknotenbiopsie/Feinnadelaspiration (FNA) möglich und verfügbar ist, werden N1-Erkrankungen bei Patienten mit T1-Erkrankungen durch eine zentrale pathologische Bewertung bestätigt. • Patienten mit gemischter Histologie sind teilnahmeberechtigt, sofern der Urothelanteil ≥ 50 % beträgt (Patienten, deren Tumoren überwiegend (≥ 50 %) plasmazytoide Varianten enthalten, sind nicht teilnahmeberechtigt). • Patienten, deren Tumoren eine neuroendokrine Histologie aufweisen, werden nicht eingeschlossen. • Urothelkarzinome (UCs), die nicht aus der Blase stammen (z, B, obere Harnwege [Harnleiter, Nierenbecken], Harnröhre), begründen keinen Studieneinschluss, Patienten mit UCs, die in das Prostatastrom eindringen, ohne dass eine histologische Muskelinvasion vorliegt, können eingeschlossen werden, sofern das Ausmaß der Erkrankung durch Bildgebung bestätigt wird. 2. Klinisch nicht metastasierter Blasenkrebs (N ≤ 1M0), festgestellt durch Bildgebung (Computertomographie [CT] oder Magnetresonanztomographie [MRT] von Brustkorb/Bauch/Becken), bestätigt durch BICR.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Patienten wurden von einem Urologen und/oder Onkologen als für RC + PLND geeignet eingestuft und haben sich bereit erklärt, sich einer kurativen Standard-RC + PLND (einschließlich Prostatektomie, falls zutreffend) gemäß den Richtlinien der AUA / ASTRO / ASCO / SUO zu unterziehen. 4. Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Cisplatin in Frage kommen, d. h. mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen ODER Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin in Frage kommen, eine Chemotherapie auf Cisplatin-Basis jedoch ablehnen: • Beeinträchtigte Nierenfunktion mit gemessener oder berechneter Kreatinin-Clearance (KrCl) von 30 bis 59 ml/min (berechnet nach der Cockcroft-Gault-Methode, den MDRD-Gleichungen (Modification of Diet of Renal Disease) oder gemessen anhand einer 24-Stunden-Urin) • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS 2 • Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 4 Grad ≥ 2 audiometrischer Hörverlust Hinweis: Audiometrische Anomalien ohne entsprechende klinische Symptome eines Hörverlusts des Grades ≥ 2 sind kein Grund für einen Ausschluss aus der Studie • Herzinsuffizienz der Klasse III nach der New York Heart Association (NYHA) 5. Transurethrale Resektion (TUR) eines Blasentumors (innerhalb von 60 Tagen [+ 14 Tagen] vor Studieneinschluss [dokumentierte Einverständniserklärung]), der zur zentralen pathologischen Beurteilung eingereicht wird und für die Bestimmung der Urothelhistologie und die Beurteilung der Expression des programmierten Zelltod-Liganden 1 (PD-L1) ausreichend ist. Hinweis: Zur Bestätigung einer T1-Erkrankung (mit N1) wird empfohlen, dass die TUR-Biopsieprobe Detrusormuskulatur enthält. Zur Bestätigung einer T2-Erkrankung müssen die TUR-Biopsieproben Detrusormuskulatur enthalten, da die Tumorproben ohne diese vom zentralen Anbieter nicht ausgewertet werden. Formalinfixierte, in Paraffin eingebettete Gewebeblöcke sind gegenüber Objektträgern vorzuziehen. 6. Der ECOG-PS muss 0, 1 oder 2 betragen. 7. Nachweis einer ausreichenden Organfunktion (alle Screening-Laboruntersuchungen sollten innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung durchgeführt werden). 8. Der Patient ist zum Zeitpunkt der dokumentierten Einwilligung nach Aufklärung mindestens 18 Jahre alt und männlich oder weiblich. 9. Männliche Patienten sind teilnahmeberechtigt, wenn sie während des Interventionszeitraums und für mindestens 180 Tage nach der letzten EV-Dosis mit Folgendem einverstanden sind: • Verzicht auf Samenspenden UND • Zustimmung zur Verwendung von Verhütungsmitteln, sofern keine Azoospermie (Vasektomie oder sekundär aufgrund medizinischer Ursachen) vorliegt, wie unten beschrieben: • Zustimmung zur Verwendung eines Kondoms für Männer sowie einer zusätzlichen Verhütungsmethode durch die Partnerin bei

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		vaginalem Geschlechtsverkehr mit einer Frau/Frauen im gebärfähigen Alter, die derzeit nicht schwanger ist. Hinweis: Männer mit einer schwangeren oder stillenden Partnerin müssen sich bereit erklären, auf vaginalen Geschlechtsverkehr zu verzichten oder bei jedem vaginalen Geschlechtsverkehr ein Kondom zu verwenden. • Für männliche Teilnehmer, die nur Pembrolizumab erhalten oder sich nur einer Operation unterziehen, gibt es keine Anforderungen hinsichtlich der Empfängnisverhütung. • Die Verwendung von Verhütungsmitteln durch Männer sollte den örtlichen Vorschriften bezüglich der Verhütungsmethoden für Teilnehmer an klinischen Studien entsprechen, Wenn die Anforderungen an die Empfängnisverhütung in der lokalen Zulassung für eine der Studieninterventionen strenger sind als die oben genannten Anforderungen, sind die Anforderungen der lokalen Zulassung zu befolgen. 10. Eine weibliche Patientin ist zur Teilnahme berechtigt, wenn sie nicht schwanger ist oder stillt und mindestens eine der folgenden Bedingungen zutrifft: • Sie ist keine Frau im gebärfähigen Alter. ODER • Sie ist eine Frau im gebärfähigen Alter und verwendet eine hochwirksame Verhütungsmethode (mit einer Versagensrate von < 1 % pro Jahr) mit geringer Abhängigkeit vom Anwender oder verzichtet aus eigener Entscheidung und als Teil ihres üblichen Lebensstils auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr (langfristige und dauerhafte Enthaltsamkeit), während des Interventionszeitraums und für mindestens 120 Tage nach der letzten Dosis Pembrolizumab und 180 Tage nach der letzten Dosis EV, je nachdem, welcher Zeitpunkt später liegt. Zudem erklärt sie sich damit einverstanden, während dieses Zeitraums keine Eizellen (Oozyten) an andere zu spenden oder für eigene Zwecke der Fortpflanzung einzufrieren/zu lagern, Der Prüfer sollte das Potenzial für ein Versagen der Verhütungsmethode (d. h. Nichtbefolgung, kürzlich begonnen) in Bezug auf die erste Dosis der Studienintervention bewerten. • Eine Frau im gebärfähigen Alter muss innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Dosis der Studienintervention einen negativen, hochsensitiven Schwangerschaftstest vorweisen. • Der Prüfer ist für die Überprüfung der Krankengeschichte, der Menstruationsgeschichte und der jüngsten sexuellen Aktivität verantwortlich, um das Risiko der Einbeziehung einer Frau mit einer frühzeitigen, unentdeckten Schwangerschaft zu verringern. • Die Verwendung von Verhütungsmitteln durch Frauen sollte mit den lokalen Vorschriften bezüglich der Verhütungsmethoden für Teilnehmerinnen an klinischen Studien übereinstimmen, Wenn die Anforderungen an die Empfängnisverhütung in der lokalen Zulassung für eine der Studieninterventionen strenger sind als die oben genannten Anforderungen, sind die Anforderungen der lokalen Zulassung zu befolgen. 11. Der Patient (oder gegebenenfalls ihr gesetzlich zulässiger Vertreter) gibt eine dokumentierte Einwilligung/Zustimmung zur Teilnahme an der Studie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Ausschlusskriterien</u> 1. Der Patient hat eine bekannte zusätzliche nicht-urotheliale Malignität, die fortschreitet oder eine aktive Krebsbehandlung ≤ 3 Jahre nach der Randomisierung der Studie erforderlich macht. Hinweis: Patienten mit Basalzellkarzinom der Haut, Plattenepithelkarzinom der Haut oder Karzinom in situ (z. B. Brustkrebs, Gebärmutterhalskrebs), die sich einer potenziell kurativen Therapie unterzogen haben, sind nicht ausgeschlossen. Patienten mit kurativ behandeltem lokalisiertem Prostatakrebs werden ebenfalls nicht ausgeschlossen; vor der Randomisierung ist eine Rücksprache mit dem Sponsor erforderlich, um über die Eignung dieser Patienten zu entscheiden. 2. Patienten mit einer ≥ N2-Erkrankung oder einer metastasierten Erkrankung (M1), die durch Bildgebung festgestellt wurde. 3. Patienten, die zuvor eine systemische Behandlung, eine Radiochemotherapie und/oder eine Strahlentherapie aufgrund eines MIBC oder nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs (NMIBC) erhalten haben. Hinweis: Eine vorherige Behandlung von NMIBC mit intravesikaler Instillationstherapie wie Bacillus Calmette-Guérin (BCG) oder intravesikaler Chemotherapie ist zulässig. Eine vorherige systemische Behandlung (einschließlich, aber nicht beschränkt auf die Behandlung mit Pembrolizumab gegen programmierten Zelltod 1 / Ligand 1 (PD-1 / L1) usw.) für NMIBC ist nicht zulässig. 4. Vorherige Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-Programmed Cell Death Ligand 2 (PD-L2)-Wirkstoff oder mit einem Wirkstoff, der auf einen anderen stimulierenden oder co-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor (z, B, CTLA-4, OX-40, CD137) abzielt. 5. Hat innerhalb von 3 Jahren vor der Randomisierung eine systemische Krebstherapie einschließlich Prüfpräparaten (einschließlich Enfortumab vedotin oder anderen auf Monomethyl-Auristatin E [MMAE] basierenden Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten [ADCs]) erhalten. Hinweis: Die Patienten müssen sich von allen unerwünschten Ereignissen aufgrund früherer Therapien (die mehr als 3 Jahre vor der Randomisierung erhalten wurden) auf ≤ Grad 1 oder auf den Ausgangswert erholt haben. Patienten mit einer Neuropathie < Grad 2 können teilnahmeberechtigt sein. Hinweis: Wenn ein Patient sich einer größeren Operation unterzogen hat, muss er sich vor Beginn der Studienintervention von jeglicher Toxizität und/oder Komplikationen aufgrund der Operation erholt haben. 6. Hat zuvor eine Strahlentherapie der Blase erhalten. 7. Hat sich einer partiellen Zystektomie der Blase unterzogen, um ein NMIBC oder ein MIBC zu entfernen. 8. Hat innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienintervention einen Lebendimpfstoff oder einen attenuierten Lebendimpfstoff erhalten. Die Verabreichung von Totimpfstoffen ist zulässig. 9. Nimmt derzeit an einer Studie mit einem Prüfpräparat teil oder hat innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienintervention

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		an einer solchen Studie teilgenommen oder ein Prüfpräparat verwendet. Hinweis: Patienten, die in die Nachbeobachtungsphase einer Prüfstudie eingetreten sind, können teilnehmen, sofern seit der letzten Dosis des vorherigen Prüfpräparats 4 Wochen vergangen sind. 10. Leidet an einer anhaltenden sensorischen oder motorischen Neuropathie des Grades 2 oder höher. 11. Hat eine Diagnose einer Immunschwäche oder erhält innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments eine chronische systemische Steroidtherapie (in einer täglichen Dosierung von mehr als 10 mg Prednisonäquivalent) oder eine andere Form der immunsuppressiven Therapie. Inhalative oder topische Steroide sind zulässig, wenn keine aktive Autoimmunerkrankung vorliegt. Physiologische Ersatzdosen von Kortikosteroiden sind für Patienten mit Nebenniereninsuffizienz zulässig. 12. Überempfindlichkeit gegenüber monoklonalen Antikörpern (einschließlich Pembrolizumab) und/oder einem ihrer Hilfsstoffe. 13. Bekannte schwere Überempfindlichkeit (≥ Grad 3) gegenüber Enfortumab vedotin oder einem der in der Arzneimittelformulierung von Enfortumab vedotin enthaltenen Hilfsstoffe (einschließlich Histidin, Trehalose-Dihydrat und Polysorbat 20). 14. Aktive Keratitis oder Hornhautulzerationen. Patienten mit oberflächlicher punktförmiger Keratitis können eingeschlossen werden, wenn die Erkrankung nach Ansicht des Prüfers angemessen behandelt wird. 15. Aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erforderlich gemacht hat (d. h. die Verwendung von krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen, Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva). Eine Substitutionstherapie (z. B. mit Thyroxin, Insulin oder physiologische Kortikosteroid-Ersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz) gilt nicht als Form der systemischen Behandlung und ist zulässig. 16. Unkontrollierter Diabetes. Unkontrollierter Diabetes ist definiert als Hämoglobin A1c (HbA1c) ≥ 8 % oder HbA1c 7 % bis < 8 % mit damit verbundenen Diabetes-Symptomen (Polyurie oder Polydipsie), die nicht anderweitig erklärt werden können. 17. Hat eine Vorgeschichte von (nicht infektiöser) Pneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderlich machte, oder leidet derzeit an Pneumonitis. 18. Hat eine aktive Infektion (viral, bakteriell oder pilzbedingt), die eine systemische Therapie erfordert. Die Patienten können nach Abklingen der Infektion erneut untersucht werden. Hinweis: Eine routinemäßige antimikrobielle Prophylaxe ist zulässig, und Patienten mit asymptomatischen chronischen Infektionen, die prophylaktisch behandelt werden, sind zugelassen. 19. Hat eine bekannte Vorgeschichte einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV). Ein HIV-Test ist nicht erforderlich, es sei denn, dies wird von der örtlichen Gesundheitsbehörde vorgeschrieben. 20. Hat eine bekannte Vorgeschichte von Hepatitis B (definiert als Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HBsAg]-reaktiv) oder eine bekannte aktive Hepatitis-C-Virusinfektion (definiert als nachweisbare HCV [Ribonukleinsäure]-RNA mittels qualitativer Nukleinsäuretests).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Hinweis: Es ist kein Test auf Hepatitis B und Hepatitis C erforderlich, es sei denn, dies wird von der örtlichen Gesundheitsbehörde vorgeschrieben. 21. Hat eine Vorgeschichte oder aktuelle Anzeichen einer Erkrankung, Therapie oder Laboranomalie, die die Ergebnisse der Studie verfälschen, die Teilnahme des Patienten während der gesamten Dauer der Studie beeinträchtigen können oder nach Ansicht des behandelnden Prüfarztes ist die Teilnahme nicht im besten Interesse des Patienten. 22. Der Patient leidet unter einer bekannten psychiatrischen Erkrankung oder einer Substanzabhängigkeit, die seine Fähigkeit zur Zusammenarbeit im Rahmen der Studie beeinträchtigen würde. 23. Der Patient hat eine allogene Gewebe-/Organ-Transplantation erhalten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 242 Studienzentren in 28 Ländern durchgeführt. Nicht in allen Studienzentren wurden Patienten eingeschlossen, insgesamt wurden für alle 3 Studienarme 984 Patienten gescreent und 595 in 156 Studienzentren in 24 Ländern eingeschlossen. Die Studie wurde in den folgenden Ländern durchgeführt: Argentinien, Belgien, Kanada, Kolumbien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Irland, Israel, Italien, Japan, Malaysia, Polen, Russland, Singapur, Südkorea, Spanien, Schweden, Thailand, Türkei, Vereinigtes Königreich, Ukraine und USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.,	**Arm A:** • Pembrolizumab, Vial mit 100 mg/4ml Lösung, 200 mg intravenös, alle 3 Wochen, 3 Zyklen in der neoadjuvanten Phase, 14 Zyklen in der adjuvanten Phase. **Arm B:** • RC + PLND nach aktuellem medizinischen Standard. Studienteilnehmer in Arm B mit einem hohen Rezidivrisiko nach RC + PLND konnten gemäß Zulassung eine adjuvante Behandlung mit Nivolumab erhalten, sofern dieses nach Einschätzung des Prüfarztes eine Behandlung für den individuellen Patienten sinnvoll war. **Arm C:** • Enfortumab vedotin, 30 mg-Vial, 1,25 mg/kg intravenös, Tag 1 und 8 eines dreiwöchigen Zyklus, 3 Zyklen in der neoadjuvanten Phase, 6 Zyklen in der adjuvanten Phase. • Pembrolizumab, 100 mg/4ml Lösung, 200 mg intravenös, alle 3 Wochen, 3 Zyklen in der neoadjuvanten Phase, 14 Zyklen in der adjuvanten Phase.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf., alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium** Der primäre Endpunkt der Studie ist EFS, definiert wie folgt: Zeitdauer von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer der folgenden Ereignisse: • Radiographische Krankheitsprogression vor RC + PLND, die eine definitive (kurative) Operation ausschließt, bewertet durch einen verblindeten, unabhängigen zentralen Review (BICR, Blinded Independent Central Review). • Nichtdurchführung der Operation bei Patienten mit residualer muskelinvasiver Erkrankung und vorhandener radiographischer Erkrankung. • Makroskopisch sichtbare Resterkrankung, die zum Zeitpunkt der Operation zurückgeblieben ist (der Chirurg kann aufgrund eines nicht-resezierbaren Tumors oder einer neu entdeckten metastasierten Erkrankung keine kurative Operation durchführen). • Lokales Rezidiv oder Fernrezidiv nach RC + PLND, bewertet mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanz-tomographie (MRT) und/oder durch Biopsie. Die Ergebnisse der Bildgebung (CT/MRT) werden durch BICR beurteilt. Wenn eine Biopsie unter Wahrung der Sicherheit des Studienteilnehmers nicht möglich ist, werden CT/MRT als ausreichend befunden. • Tod jeglicher Ursache. **Sekundäre Zielkriterien** Als sekundäre Endpunkte wurden die folgenden Endpunkte erhoben: • Gesamtüberleben • Krankheitsfreies Überleben • Pathologische Komplettremission • Pathologisches Downstaging • Sicherheit/Verträglichkeit **Explorative Endpunkte** Als explorative Endpunkte wurden die folgenden Endpunkte erhoben: • Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G) • Bl-Cys, Blasenkrebs-Spezifisches Modul • FACT-Bl-Cys-Trial Outcome Index (TOI) • BCI: urinary, bowel, and sexual domains • EQ-5 D-5 L utility score • EQ-5 D-5 L visual analog score (VAS) • Biomarkeranalysen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Amendment 8** Herabstufung der pathologischen Komplettremission von einem primären zu einem wesentlichen sekundären Endpunkt. **Amendments 10 und 11** Anpassung der Definition des primären Endpunktes: Eine Resterkrankung MIBC, die eine Operation unmöglich macht, muss durch Biopsie bestätigt werden, eine radiologische Bestimmung alleine ist nicht ausreichend.

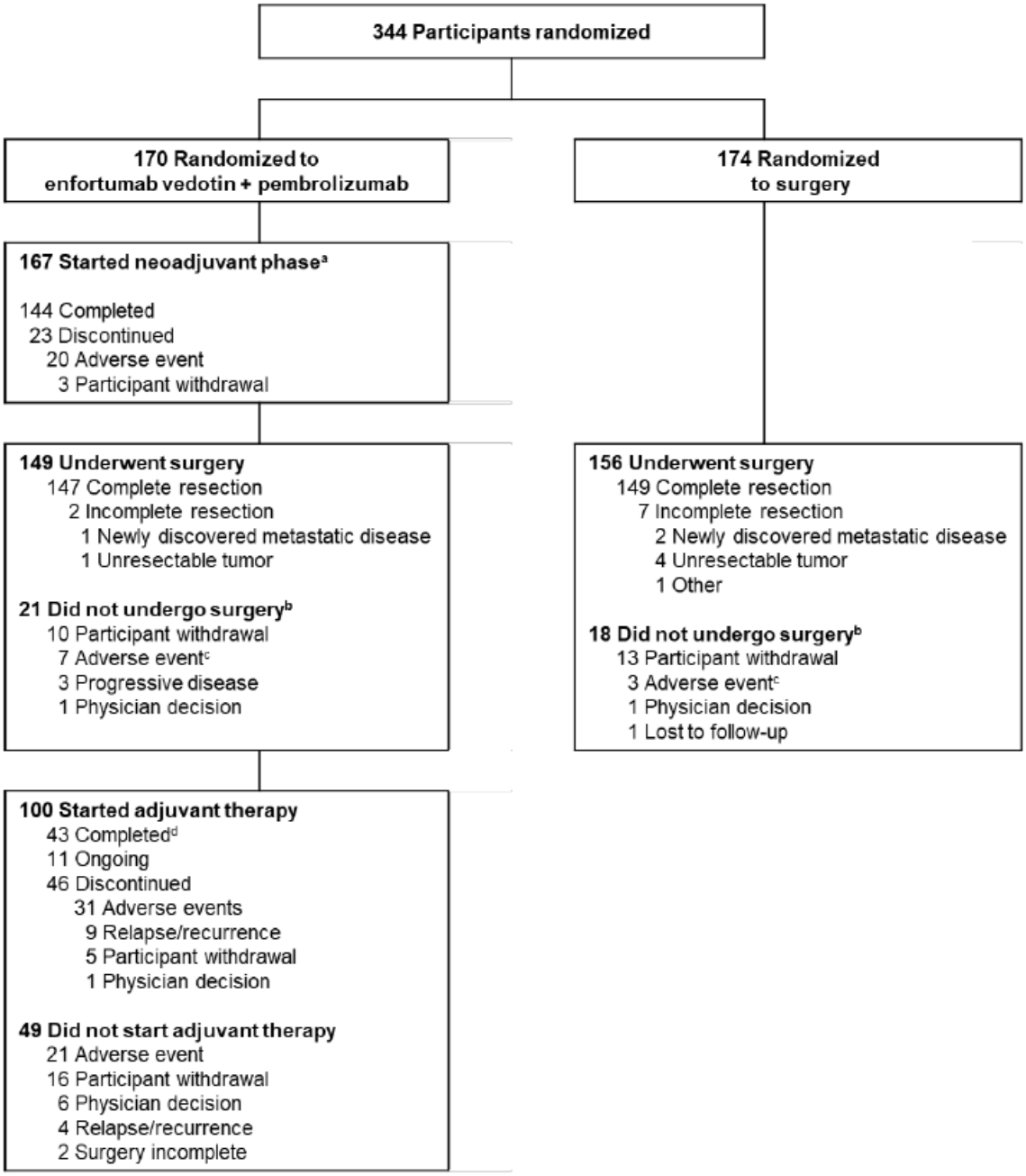
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße für den Vergleich von Arm C mit Arm B (ITT2) beträgt ~344 Patienten. Für Arm C gegenüber Arm B hat die Studie eine Power von ca. 93 %, um für das EFS ein HR von 0,59 mit α = 2,5 % (einseitig) aufzudecken. Für Arm C gegenüber Arm B hat die Studie eine Power von ca. 93 %, um für das OS ein HR von 0,59 mit α = 2,475 % (einseitig) aufzudecken, wenn H1 abgelehnt wird. Für Arm C im Vergleich zu Arm B hat die Studie eine Power von ca. 99 %, um einen Unterschied in der pCRR von 27 % bei α = 0,025 % (einseitig) festzustellen, wenn H1 abgelehnt wird.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Ergebnisse werden von einem externen Datenmonitoring-Komittee (eDMC) überprüft. Die 1. Wirksamkeitsinterimsanalyse war für einen Zeitpunkt geplant, zu dem die folgenden Voraussetzungen erfüllt waren: • Alle ITT2-Teilnehmer hatten die Möglichkeit einer RC + PLND inklusive pCR-Bewertung. • Es wurden ungefähr 133 EFS-Ereignisse in der ITT2-Population beobachtet. • Der zuletzt randomisierte Teilnehmer wurde bereits ca. 12 Monate beobachtet. Nach Amendment 12 sind alle weiteren Datenschnitte (nach der ersten Interimsanalyse) als deskriptiv zu werden, da sowohl EFS als auch OS und pCR im Datenschnitt vom 06. Juni 2025 ein signifikantes Ergebnis erreicht haben. Die konfirmatorische Hypothesentestung für ITT2 ist abgeschlossen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral über ein interaktives „Voice-response"-System (IVRS, *interactive voice response system*).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert auf der Grundlage des zentral bestimmten (Pathologie und Bildgebung) Tumorstadiums (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1-T4aN1), der Cisplatin-Eignung (Cisplatin-ungeeignet oder Cisplatin-geeignet, aber abgelehnt) und der geographischen Region (USA vs. EU vs. MOW). Die Protokolländerung 5 erweiterte die Studienpopulation um Cisplatin-geeignete Teilnehmer, die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ablehnen, und fügte eine Stratifizierung nach Cisplatin-Eignungsstatus hinzu; außerdem wurde die Stratifizierung nach PD-L1 CPS (CPS ≥ 10 vs. CPS < 10) und die PD-L1 CPS ≥10-Hypothese aufgrund des Mangels an starkem prädiktivem Wert in Studien im Bereich Blasenkrebs entfernt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Weder die Behandler noch die Patienten waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Bewertung des primären Endpunkts EFS erfolgte durch das verblindete zentrale Review-Komitee BICR (Blinded Independent Central Review).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zentral über ein IVRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) die Probanden/Patienten waren nicht verblindet b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, waren nicht verblindet c) abhängig von der Zielgröße • Die Bewertung der Morbiditätsereignisse (primärer Endpunkt EFS, wesentlicher sekundärer Endpunkt DFS) erfolgte über verblindete Pathologen/Radiologen • Patientenberichtete Endpunkte und unerwünschte Ereignisse wurden unverblindet erhoben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der Behandlungsunterschied wird für Endpunkte, deren Erhebung als Zeit bis zum Ereignis erfolgt, über einen stratifizierten Log-Rank-Test bewertet. Das zugehörige HR wird über stratifiziertes Cox-Modell geschätzt. Die Ereignisraten über die Zeit werden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Der Behandlungsunterschied in Bezug auf die pCR-Rate wird unter Heranziehung der Methode nach Miettinen und Nurminen berechnet, mit Strata zur Gewichtung der Fallzahl. Als Ergebnis werden die prozentualen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, das zugehörige 95%-KI und der p-Wert berichtet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt waren die folgenden Subgruppenanalysen geplant: • Cisplatin-Eignung (Cisplatin-ungeeignet vs. Cisplatin-ungeeignet, aber Ablehnung der Therapie) • Tumorstadium (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1-4aN1) • Geographische Region (US vs. EU vs. MOW) • PD-L1 (CPS ≥ 10 versus CPS < 10) • Alterskategorie (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (weiblich vs. männlich) • Ethnie (weiß vs. alle anderen) • Raucherstatus (niemals vs. früherer vs. gegenwärtiger Raucher)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 984 Patienten gescreent (alle 3 Studienarme). 389 erfüllten nicht die Einschlusskriterien der Studie („Screen Failures“). 344 Patienten wurden in die Studienarme B und C randomisiert (ITT2). Die folgende Darstellung des Patientenflusses bezieht sich ausschließlich auf die ITT2-Population. **a) Randomisierte Patienten** • Arm B: 174 • Arm C: 170 **b) Patienten, die die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben** Randomisierte Patienten, die initial die zugeteilte Behandlung erhalten haben • Arm B: 159 • Arm C: 167 Patienten, die operiert wurden • Arm B:156 • Arm C: 149 Patienten, die die postoperative Studienmedikation erhalten haben • Arm B: 0 • Arm C: 100 Patienten, die nach Operation krankheitsfrei waren • Arm B: 129 • Arm C: 135 **c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigte Patienten** • Arm B: 174

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Arm C: 170
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Arm B (RC + PNLD)** Gestartet: 174 Studie beendet: 74 (42,0 %) Gründe: • Tod: 66 (37,9 %) • Rückzug der Einverständniserklärung: 7 (4,0 %), 2 sind später verstorben In der Studie verbleibend: 101 **Arm C (Enfortumab vedotin + Pembrolizumab)** Gestartet: 170 Studie beendet: 40 (23,5 %) Gründe: • Tod: 37 (21,8 %) • Rückzug der Einverständniserklärung: 3 (1,8 %), einer ist später verstorben In der Studie verbleibend: 130
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie ist noch laufend, den Angaben im Dossier liegen die Ergebnisse der 1. Interimsanalyse zugrunde. Erster Patient, erste Visite: 24-JUL-2019 Data-Cutoff (erste Interimsanalyse): 06-JUN-2025 Database Lock Date (erste Interimsanalyse): 09-JUL-2025
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend
a: nach CONSORT 2010		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



a: Drei Patienten im EV+P-Arm wurden ohne neoadjuvante Therapie direkt operiert. Diese Patienten wurden anschließend in der Safety-Population im Kontrollarm ausgewertet.
b: Für neun der 21 Patienten im EV+P-Arm und 7 der 18 Patienten im Kontrollarm, die keine Operation hatten, wurde eine spätere Behandlung berichtet.
c: Im EV+P-Arm aufgrund von Herzinfarkt, Gallengangkrebs, Darmkrebs, Myasthenia gravis, Atemnot, toxische Epidermolyse, Harnwegsinfekt; im Kontrollarm aufgrund eines zerebrovaskulären Ereignisses, Suizidabsichten und Urosepsis.
d: Definiert als Abschluss von mindestens 6 adjuvanten Zyklen Enfortumab vedotin oder 14 Zyklen Pembrolizumab.

Abbildung 4-24: Patientenfluss in der Studie EV-303

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-96 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EV-303

Studie: EV-303

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	CSR
Studienprotokoll	CSP
Studienpublikation	Vulsteke et al.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandler und Patienten waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung nicht verblindet. Die pathologische und radiologische Bewertung von Gewebeproben bzw. Ergebnissen der Bildgebung fand jedoch zentral durch verblindete Pathologen/Radiologen statt.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Behandler und Patienten waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung nicht verblindet. Die pathologische und radiologische Bewertung von Gewebeproben bzw. Ergebnissen der Bildgebung fand jedoch zentral durch verblindete Pathologen/Radiologen statt.

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Behandler und Patienten waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung nicht verblindet. Die pathologische und radiologische Bewertung von Gewebeproben bzw. Ergebnissen der Bildgebung fand jedoch zentral durch verblindete Pathologen/Radiologen statt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit adäquater Erzeugung der Randomisierungssequenz. Die Planung und Durchführung der Studien erfolgten nach aktuellen wissenschaftlichen Standards. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte, konnten nicht identifiziert werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung nicht verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In der Studie waren weder der Patient noch der behandelnde Arzt in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Ein relevanter Einfluss dieser Tatsache auf das Überleben der Patienten wird jedoch ausgeschlossen, da sich der Endpunkt objektiv und unverzerrt erheben lässt.

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung nicht verblindet. Die Bewertung der Untersuchungsergebnisse durch einen Pathologen/Radiologen findet zentral durch verblindetes Fachpersonal statt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In der Studie waren weder der Patient noch der behandelnde Arzt in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet, für den vorliegenden Endpunkt sehr wohl aber die Endpunkterheber.

Endpunkt: Krankheitsfreies Überleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung nicht verblindet. Die Bewertung der Untersuchungsergebnisse durch einen Pathologen/Radiologen findet zentral durch verblindetes Fachpersonal statt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In der Studie waren weder der Patient noch der behandelnde Arzt in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet, für den vorliegenden Endpunkt sehr wohl aber die Endpunkterheber.

Endpunkt: Pathologische Komplettremission

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung nicht verblindet. Die Bewertung der Untersuchungsergebnisse durch einen Pathologen/Radiologen findet zentral durch verblindetes Fachpersonal statt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In der Studie waren weder der Patient noch der behandelnde Arzt in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet, für den vorliegenden Endpunkt sehr wohl aber die Endpunkterheber.

Endpunkt: EQ-5D VAS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Prüfärzte noch die Patienten waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In der Studie waren weder der Patient noch der behandelnde Arzt in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Da es sich um einen patientenberichteten Endpunkt handelt, wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „hoch" eingestuft.

Endpunkt: FACT-Bl-Cys

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Prüfärzte noch die Patienten waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In der Studie waren weder der Patient noch der behandelnde Arzt in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Da es sich um einen patientenberichteten Endpunkt handelt, wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „hoch" eingestuft.

Endpunkt: BCI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Prüfärzte noch die Patienten waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In der Studie waren weder der Patient noch der behandelnde Arzt in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Da es sich um einen patientenberichteten Endpunkt handelt, wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „hoch" eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder die Prüfärzte noch die Patienten waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In der Studie waren weder der Patient noch der behandelnde Arzt in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*

- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: