

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Enfortumab Vedotin (PADCEV™)*

Astellas Pharma GmbH

## **Modul 4A**

*Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten  
Urothelkarzinoms nach vorheriger platinhaltiger  
Chemotherapie sowie PD-(L)1-Inhibitor*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 24.05.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>18</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>52</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>57</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	58
4.2 Methodik.....	72
4.2.1 Fragestellung.....	72
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	74
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	78
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	78
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	78
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	79
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	81
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	82
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	83
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	86
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	86
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	87
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	100
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	101
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	103
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	106
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	108
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	108
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	110
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	113
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	114
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	117
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	154
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	156
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	157
4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie „Mortalität“ – RCT.....	157
4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie „Morbidität“ – RCT.....	165

4.3.1.3.1.3	Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT .....	213
4.3.1.3.1.4	Endpunktkategorie „Sicherheit“ – RCT .....	226
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	315
4.3.1.3.2.1	Interaktions-p-Wert – RCT .....	320
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – RCT .....	351
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 1 (PFS1)“ – RCT .....	355
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ – RCT .....	359
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Krankheitskontrollrate (DCR)“ für die Studienpopulation – RCT .....	361
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT .....	362
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalysen zum Endpunkt „EQ-5D VAS“ – RCT .....	414
4.3.1.3.2.8	Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLC-C30“ – RCT .....	417
4.3.1.3.2.9	Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse einschließlich SOC und PT“ – RCT .....	454
4.3.1.3.2.10	Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq 3$ ) UE einschließlich SOC und PT“ – RCT .....	581
4.3.1.3.2.11	Subgruppenanalysen zum Endpunkt „SUE einschließlich SOC und PT“ – RCT .....	633
4.3.1.3.2.12	Subgruppenanalysen zum Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ – RCT .....	653
4.3.1.3.2.13	Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad $< 3$ ) UE von besonderem Interesse“ – RCT .....	669
4.3.1.3.2.14	Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq 3$ ) UE von besonderem Interesse“ – RCT .....	686
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	691
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	698
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	698
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	698
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	698
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	699
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	699
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	702
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT .....	702
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	702
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	702
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	702
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	703
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	704
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	705

4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	705
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	705
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	705
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	706
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	706
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	706
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	707
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	707
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	708
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	708
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	710
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	746
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	747
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	747
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	747
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	747
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	747
4.6	Referenzliste.....	749
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>758</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>764</b>
	<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>766</b>
	<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>767</b>
	<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>777</b>
	<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>812</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien.....	60
Tabelle 4-2: Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur Mortalität und Morbidität für die Studie EV-301 .....	64
Tabelle 4-3: Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Studie EV-301 .....	65
Tabelle 4-4: Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur Sicherheit für die Studie EV-301 .....	66
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien.....	74
Tabelle 4-6: Patientencharakteristika der Studie EV-301 .....	87
Tabelle 4-7: Anzahl an Patienten je Analyseset in der Studienpopulation .....	97
Tabelle 4-8: A priori definierte Subgruppenanalysen in der Studie EV-301 .....	104
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	118
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	125
Tabelle 4-17: Zusammenfassung der nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie gemäß standardisiertem Medikationsnamen mit mindestens 1 % in einem Behandlungsarm in der Studie EV-301 (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	134
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie gemäß standardisiertem Medikationsnamen mit mindestens 1 % in einem Behandlungsarm in der Studie EV-301 (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	135
Tabelle 4-19: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie EV-301 (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	136

Tabelle 4-20: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie EV-301 (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	137
Tabelle 4-21: Behandlungs- und Beobachtungsdauern in der Studie EV-301 – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	139
Tabelle 4-22: Behandlungs- und Beobachtungsdauern in der Studie EV-301 – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	140
Tabelle 4-23: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm während der Studie EV-301 erhalten haben (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	141
Tabelle 4-24: Übersicht über die demographischen Charakteristika in der Studie EV-301 und der Studie EVOLVE (repräsentatives deutsches Patientenkollektiv) .....	153
Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	156
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben (OS)“ .....	160
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; <i>Time-to-event</i> Analyse).....	162
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ .....	165
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; <i>Time-to-event</i> Analyse).....	168
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)“ .....	173
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	174
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	175
Tabelle 4-36: Systemische Folgetherapien (Anti-Krebs) in der Studie EV-301 (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	177
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts „Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	180
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	182
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RES; Dichotome Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020..	183

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RES; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	184
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“.....	187
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	188
Tabelle 4-43: Rücklaufquote zur Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	189
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	190
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt 15.07.2020.....	197
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“ .....	205
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	206
Tabelle 4-48: Rücklaufquote zum EQ-5D VAS (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..	207
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	208
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	211
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ .....	213
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	214
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	215
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	221
Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	226
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	227
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	229

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	235
Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ .....	244
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	245
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt 15.07.2020 .....	246
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	247
Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere (CTCAE Grad $\geq$ 3) unerwünschte Ereignisse“ .....	251
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq$ 3) unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	252
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq$ 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	253
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq$ 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	256
Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ .....	261
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	262
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	263
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	265
Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunkts „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ .....	270
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	271
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	272

Tabelle 4-74: Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	272
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	276
Tabelle 4-76: Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	276
Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ .....	282
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	283
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	284
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	285
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	290
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	291
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	296
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	297
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	302
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	303
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	308
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	309
Tabelle 4-89: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen .....	317

Tabelle 4-90: Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin): Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie EV-301 – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	320
Tabelle 4-91: Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin): Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie EV-301 – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	334
Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	351
Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	353
Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	355
Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	357
Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RES; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	359
Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Krankheitskontrollrate (DCR)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RES; Dichotome Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	361
Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Fatigue“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	362
Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schmerz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	369
Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 10$ Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	372
Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	375
Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 10$ Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	385
Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Appetitverlust“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	387

Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Obstipation“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	394
Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Time-to-event Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	404
Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Diarrhö“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	408
Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Time-to-event Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	412
Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	414
Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Time-to-event Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	417
Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Globaler Gesundheitsstatus“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	419
Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Time-to-event Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	422
Tabelle 4-112: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Körperliche Funktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	425
Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Time-to-event Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	430
Tabelle 4-114: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Rollenfunktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	432
Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Emotionale Funktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	436
Tabelle 4-116: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Time-to-event Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	440

Tabelle 4-117: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Kognitive Funktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	444
Tabelle 4-118: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Soziale Funktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	447
Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	454
Tabelle 4-120: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	458
Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	462
Tabelle 4-122: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	467
Tabelle 4-123: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Anämie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	472
Tabelle 4-124: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Anämie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	476
Tabelle 4-125: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	480
Tabelle 4-126: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	482
Tabelle 4-127: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	484
Tabelle 4-128: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	487
Tabelle 4-129: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC) – Tränensekretion verstärkt (PT)“ in RCT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	490
Tabelle 4-130: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC) – Tränensekretion verstärkt (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	493
Tabelle 4-131: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC) – Sehen verschwommen (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	496
Tabelle 4-132: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC) – Sehen verschwommen (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	499
Tabelle 4-133: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Diarrhö (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	501
Tabelle 4-134: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Diarrhö (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	505
Tabelle 4-135: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Mundtrockenheit (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	509
Tabelle 4-136: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Mundtrockenheit (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	511
Tabelle 4-137: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	513
Tabelle 4-138: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fieber (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	515
Tabelle 4-139: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Untersuchungen (SOC) – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	518
Tabelle 4-140: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Untersuchungen (SOC) – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ in RCT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	520
Tabelle 4-141: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Untersuchungen (SOC) – Gewichtsabnahme (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	522
Tabelle 4-142: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Untersuchungen (SOC) – Leukozytenzahl erniedrigt (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	525
Tabelle 4-143: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Untersuchungen (SOC) – Leukozytenzahl erniedrigt (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	527
Tabelle 4-144: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	529
Tabelle 4-145: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	532
Tabelle 4-146: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – Verminderter Appetit (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	535
Tabelle 4-147: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – Verminderter Appetit (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	538
Tabelle 4-148: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	541
Tabelle 4-149: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	544
Tabelle 4-150: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	547
Tabelle 4-151: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	551

Tabelle 4-152: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	555
Tabelle 4-153: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	557
Tabelle 4-154: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	559
Tabelle 4-155: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	563
Tabelle 4-156: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Medikamentenausschlag (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	567
Tabelle 4-157: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Medikamentenausschlag (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	569
Tabelle 4-158: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Hautausschlag (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	571
Tabelle 4-159: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Hautausschlag (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	574
Tabelle 4-160: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Hautausschlag makulopapulös (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	577
Tabelle 4-161: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Hautausschlag makulopapulös (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	579
Tabelle 4-162: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq$ 3) UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	581

Tabelle 4-163: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq$ 3) UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	588
Tabelle 4-164: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq$ 3) UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	595
Tabelle 4-165: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq$ 3) UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	598
Tabelle 4-166: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq$ 3) UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Anämie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	601
Tabelle 4-167: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq$ 3) UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Anämie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	605
Tabelle 4-168: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq$ 3) UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	609
Tabelle 4-169: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq$ 3) UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	611
Tabelle 4-170: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq$ 3) UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	613
Tabelle 4-171: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq$ 3) UE – Untersuchungen (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	615
Tabelle 4-172: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq$ 3) UE – Untersuchungen (SOC) - Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	618
Tabelle 4-173: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq$ 3) UE – Untersuchungen (SOC) - Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	622
Tabelle 4-174: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq$ 3) UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ in	

RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	625
Tabelle 4-175: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq$ 3) UE –Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	627
Tabelle 4-176: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq$ 3) UE –Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	630
Tabelle 4-177: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „SUE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	633
Tabelle 4-178: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „SUE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	641
Tabelle 4-179: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „SUE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) - Febrile Neutropenie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	649
Tabelle 4-180: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „SUE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) - Febrile Neutropenie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	651
Tabelle 4-181: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	653
Tabelle 4-182: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	661
Tabelle 4-183: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad $<$ 3) UE von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	669
Tabelle 4-184: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad $<$ 3) UE von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	677
Tabelle 4-185: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq$ 3) UE von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	686
Tabelle 4-186: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq$ 3) UE von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; <i>Time-to-event</i> Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	689

Tabelle 4-187: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	699
Tabelle 4-188: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	699
Tabelle 4-189: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	700
Tabelle 4-190: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	700
Tabelle 4-191: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	701
Tabelle 4-192: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	703
Tabelle 4-193: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	703
Tabelle 4-194: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	704
Tabelle 4-195: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	704
Tabelle 4-196: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	706
Tabelle 4-197: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	707
Tabelle 4-198: Übersicht zu den UE nach SOC und PT zwischen Enfortumab Vedotin und einer Chemotherapie .....	717
Tabelle 4-199: Übersicht zu den UE von besonderem Interesse zwischen Enfortumab Vedotin und einer Chemotherapie .....	720
Tabelle 4-200: Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation .....	724
Tabelle 4-201: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	746
Tabelle 4-202 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EV-301 .....	777
Tabelle 4-203 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EV-301 .....	813

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	111
Abbildung 2: Schema der Studie EV-301 .....	132
Abbildung 3: <i>Cross-over</i> -Extension Schema der Studie EV-301 .....	133
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	163
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	164
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	169
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1 (Sensitivitätsanalyse)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	170
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1 (Einzelkomponente: radiologische Krankheitsprogression)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	170
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1“ (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	171
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1 (Sensitivitätsanalyse)“ (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	171
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1 (Einzelkomponente: radiologische Krankheitsprogression)“ (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	172
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	176
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2 – Einzelkomponente: radiologische Progression“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	176
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2 – Einzelkomponente: Sonstige PFS2-Ereignisse“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	177
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (ORR)“ (RES) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	185
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ (RES) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	185
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Krankheitskontrolle (DCR)“ (RES) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	186
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	192
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	193
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schmerz (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	193

Abbildung 21:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Atemnot (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 10$ Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	194
Abbildung 22:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 10$ Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	194
Abbildung 23:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 10$ Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	195
Abbildung 24:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Obstipation (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 10$ Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	195
Abbildung 25:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 10$ Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	196
Abbildung 26:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 10$ Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	196
Abbildung 27: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Fatigue“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	199
Abbildung 28: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Übelkeit und Erbrechen“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	200
Abbildung 29: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Schmerz“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	200
Abbildung 30: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Atemnot“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	201
Abbildung 31: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	201
Abbildung 32: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Appetitverlust“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	202
Abbildung 33: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Obstipation“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	202
Abbildung 34: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Diarrhö“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	203
Abbildung 35: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	203
Abbildung 36:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 7$ mm)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	209
Abbildung 37:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 10$ mm)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	209
Abbildung 38:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 15$ mm)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	210
Abbildung 39: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	212
Abbildung 40:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 10$ Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	217

Abbildung 41:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	218
Abbildung 42:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	218
Abbildung 43:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	219
Abbildung 44:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	219
Abbildung 45:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Soziale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	220
Abbildung 46: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Globaler Gesundheitsstatus“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	222
Abbildung 47: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Körperliche Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	223
Abbildung 48: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Rollenfunktion“ – Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	223
Abbildung 49: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Emotionale Funktion“ – Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	224
Abbildung 50: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Kognitive Funktion“ – Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	224
Abbildung 51: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Soziale Funktion“ – Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	225
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 1. Datenschnitt 15.07.2020.....	241
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt 15.07.2020 .....	241
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	242
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	242
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	248
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	248
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	249
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	249

Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq 3$ ) unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	258
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq 3$ ) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	259
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq 3$ ) unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	259
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq 3$ ) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	260
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	267
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	267
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	268
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	268
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	280
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	280
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Gesamt)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	286
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Nicht schwer)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	286
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Schwer)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	287
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Schwerwiegend)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	287
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Gesamt)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	288
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Nicht schwer)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	288

Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Schwer)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	289
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Schwerwiegend)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	289
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Gesamt)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	292
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Nicht schwer)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	292
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Schwer)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	293
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Schwerwiegend)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	293
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Gesamt)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	294
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Nicht schwer)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	294
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Schwer)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	295
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Schwerwiegend)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	295
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Gesamt)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	298
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Nicht schwer)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	298
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Schwer)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	299
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Schwerwiegend)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	299

Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Gesamt)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	300
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Nicht schwer)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	300
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Schwer)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	301
Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Schwerwiegend)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	301
Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Gesamt)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	304
Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Nicht schwer)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	304
Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Schwer)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	305
Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Schwerwiegend)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	305
Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Gesamt)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	306
Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Nicht schwer)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	306
Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Schwer)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	307
Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Schwerwiegend)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	307
Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Gesamt)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	310
Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Nicht schwer)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	310

Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Schwer)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	311
Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Schwerwiegend)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	311
Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Gesamt)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	312
Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Nicht schwer)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	312
Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Schwer)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	313
Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Schwerwiegend)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	313
Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	352
Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	352
Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	354
Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	354
Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 1 (PFS1)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	356
Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 1 (PFS1)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	356
Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 1 (PFS1)“ (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	358
Abbildung 117: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 1 (PFS1)“ (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	358

Abbildung 118: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	360
Abbildung 119: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	360
Abbildung 120: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „Fatigue“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	364
Abbildung 121: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Fatigue“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	365
Abbildung 122: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Fatigue“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	366
Abbildung 123: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „Fatigue“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	367
Abbildung 124: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „Fatigue“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	368
Abbildung 125: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „Schmerz“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	370
Abbildung 126: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „Schmerz“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	371
Abbildung 127: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	373
Abbildung 128: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	373
Abbildung 129: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	374
Abbildung 130: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	377
Abbildung 131: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	378
Abbildung 132: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	379
Abbildung 133: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	380

Abbildung 134: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	381
Abbildung 135: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	382
Abbildung 136: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	383
Abbildung 137: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	384
Abbildung 138: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (männlich)“ für den Endpunkt „Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 10$ Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	386
Abbildung 139: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (weiblich)“ für den Endpunkt „Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 10$ Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	386
Abbildung 140: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „Appetitverlust“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	388
Abbildung 141: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Appetitverlust“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	389
Abbildung 142: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Appetitverlust“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	390
Abbildung 143: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Appetitverlust“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	391
Abbildung 144: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Appetitverlust“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	392
Abbildung 145: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Appetitverlust“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	393
Abbildung 146: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „Obstipation“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	396
Abbildung 147: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Obstipation“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	397

Abbildung 148: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Obstipation“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	398
Abbildung 149: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (Ja)“ für den Endpunkt „Obstipation“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	399
Abbildung 150: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (Nein)“ für den Endpunkt „Obstipation“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	400
Abbildung 151: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Obstipation“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	401
Abbildung 152: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Obstipation“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	402
Abbildung 153: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Obstipation“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	403
Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	405
Abbildung 155: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	405
Abbildung 156: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	406
Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	406
Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	407
Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	407
Abbildung 160: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Diarrhö“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	409
Abbildung 161: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Diarrhö“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	410

Abbildung 162: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Diarrhö“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	411
Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (ja)“ für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	413
Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (nein)“ für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	413
Abbildung 165: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	415
Abbildung 166: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	416
Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	418
Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 ( $\geq$ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	418
Abbildung 169: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „Globaler Gesundheitsstatus“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	420
Abbildung 170: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „Globaler Gesundheitsstatus“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	421
Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	423
Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	423
Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	424
Abbildung 174: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „Körperliche Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	426
Abbildung 175: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „Körperliche Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	427

Abbildung 176: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (1-2)“ für den Endpunkt „Körperliche Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	428
Abbildung 177: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien ( $\geq 3$ )“ für den Endpunkt „Körperliche Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	429
Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 10$ Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	431
Abbildung 179: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 ( $\geq 75$ Jahre)“ für den Endpunkt „Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 10$ Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	431
Abbildung 180: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „Rollenfunktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	433
Abbildung 181: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Rollenfunktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	434
Abbildung 182: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Rollenfunktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	435
Abbildung 183: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Emotionale Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	437
Abbildung 184: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Emotionale Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	438
Abbildung 185: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Emotionale Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	439
Abbildung 186: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 10$ Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	441
Abbildung 187: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (non-Responder)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 10$ Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	441
Abbildung 188: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq 10$ Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	442

Abbildung 189: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	442
Abbildung 190: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	443
Abbildung 191: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	445
Abbildung 192: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	446
Abbildung 193: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „Soziale Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	449
Abbildung 194: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Soziale Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	450
Abbildung 195: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Soziale Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	451
Abbildung 196: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „Soziale Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	452
Abbildung 197: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „Soziale Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	453
Abbildung 198: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	455
Abbildung 199: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	455
Abbildung 200: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	456
Abbildung 201: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	456
Abbildung 202: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	457

Abbildung 203: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt)“ (SAF) – 1 Datenschnitt vom 15.07.2020.....	457
Abbildung 204: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	459
Abbildung 205: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	459
Abbildung 206: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	460
Abbildung 207: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	460
Abbildung 208: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	461
Abbildung 209: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	461
Abbildung 210: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 1 Datenschnitt vom 15.07.2020.....	463
Abbildung 211: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 1 Datenschnitt vom 15.07.2020.....	463
Abbildung 212: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 1 Datenschnitt vom 15.07.2020.....	464
Abbildung 213: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 1 Datenschnitt vom 15.07.2020.....	464
Abbildung 214: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 1 Datenschnitt vom 15.07.2020.....	465
Abbildung 215: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 1 Datenschnitt vom 15.07.2020.....	465

Abbildung 216: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	466
Abbildung 217: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	468
Abbildung 218: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	468
Abbildung 219: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	469
Abbildung 220: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	469
Abbildung 221: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	470
Abbildung 222: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	470
Abbildung 223: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	471
Abbildung 224: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	473
Abbildung 225: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	473
Abbildung 226: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	474
Abbildung 227: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	474
Abbildung 228: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	475

Abbildung 229: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	475
Abbildung 230: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	477
Abbildung 231: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	477
Abbildung 232: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	478
Abbildung 233: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	478
Abbildung 234: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	479
Abbildung 235: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	479
Abbildung 236: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „UE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	481
Abbildung 237: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „UE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	481
Abbildung 238: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „UE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	483
Abbildung 239: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „UE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	483
Abbildung 240: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	485
Abbildung 241: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	485
Abbildung 242: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	486

Abbildung 243: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	488
Abbildung 244: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	488
Abbildung 245: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	489
Abbildung 246: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Tränensekretion verstärkt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	491
Abbildung 247: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Tränensekretion verstärkt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	491
Abbildung 248: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Tränensekretion verstärkt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	492
Abbildung 249: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Tränensekretion verstärkt (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	494
Abbildung 250: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Tränensekretion verstärkt (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	494
Abbildung 251: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Tränensekretion verstärkt (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	495
Abbildung 252: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „UE – Sehen verschwommen (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	497
Abbildung 253: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „UE – Sehen verschwommen (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	497
Abbildung 254: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „UE – Sehen verschwommen (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	498
Abbildung 255: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „UE – Sehen verschwommen (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020....	498
Abbildung 256: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „UE – Sehen verschwommen (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	500

Abbildung 257: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „UE – Sehen verschwommen (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ....	500
Abbildung 258: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	502
Abbildung 259: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	502
Abbildung 260: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	503
Abbildung 261: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	503
Abbildung 262: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	504
Abbildung 263: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	504
Abbildung 264: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	506
Abbildung 265: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	506
Abbildung 266: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	507
Abbildung 267: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	507
Abbildung 268: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	508
Abbildung 269: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	508
Abbildung 270: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „UE – Mundtrockenheit (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	510

Abbildung 271: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „UE – Mundtrockenheit (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	510
Abbildung 272: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „UE – Mundtrockenheit (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	512
Abbildung 273: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „UE – Mundtrockenheit (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	512
Abbildung 274: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „UE – Fatigue (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	514
Abbildung 275: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „UE – Fatigue (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	514
Abbildung 276: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Fieber (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	516
Abbildung 277: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Fieber (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	516
Abbildung 278: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Fieber (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	517
Abbildung 279: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (1–2 Linien)“ für den Endpunkt „UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	519
Abbildung 280: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien ( $\geq 3$ Linien)“ für den Endpunkt „UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	519
Abbildung 281: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (1–2 Linien)“ für den Endpunkt „UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	521
Abbildung 282: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien ( $\geq 3$ Linien)“ für den Endpunkt „UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	521
Abbildung 283: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Gewichtsabnahme (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	523
Abbildung 284: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Gewichtsabnahme (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	523
Abbildung 285: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Gewichtsabnahme (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	524

Abbildung 286: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (1–2 Linien)“ für den Endpunkt „UE – Leukozytenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	526
Abbildung 287: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien ( $\geq 3$ Linien)“ für den Endpunkt „UE – Leukozytenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	526
Abbildung 288: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (1–2 Linien)“ für den Endpunkt „UE – Leukozytenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	528
Abbildung 289: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien ( $\geq 3$ Linien)“ für den Endpunkt „UE – Leukozytenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	528
Abbildung 290: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	530
Abbildung 291: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	530
Abbildung 292: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	531
Abbildung 293: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	533
Abbildung 294: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	533
Abbildung 295: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	534
Abbildung 296: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Verminderter Appetit (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	536
Abbildung 297: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Verminderter Appetit (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	536
Abbildung 298: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Verminderter Appetit (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	537
Abbildung 299: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Verminderter Appetit (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	539

Abbildung 300: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Verminderter Appetit (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	539
Abbildung 301: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Verminderter Appetit (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	540
Abbildung 302: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	542
Abbildung 303: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	542
Abbildung 304: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	543
Abbildung 305: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	545
Abbildung 306: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	545
Abbildung 307: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	546
Abbildung 308: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	548
Abbildung 309: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	548
Abbildung 310: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	549
Abbildung 311: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	549
Abbildung 312: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	550
Abbildung 313: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	550

Abbildung 314: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	552
Abbildung 315: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	552
Abbildung 316: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	553
Abbildung 317: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	553
Abbildung 318: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	554
Abbildung 319: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	554
Abbildung 320: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	556
Abbildung 321: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	556
Abbildung 322: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	558
Abbildung 323: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	558
Abbildung 324: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	560
Abbildung 325: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	560
Abbildung 326: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	561
Abbildung 327: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	561

Abbildung 328: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	562
Abbildung 329: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	564
Abbildung 330: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	564
Abbildung 331: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	565
Abbildung 332: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	565
Abbildung 333: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	566
Abbildung 334: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (1-2 Linien)“ für den Endpunkt „UE – Medikamentenausschlag (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	568
Abbildung 335: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien ( $\geq 3$ Linien)“ für den Endpunkt „UE – Medikamentenausschlag (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	568
Abbildung 336: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (1-2 Linien)“ für den Endpunkt „UE – Medikamentenausschlag (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	570
Abbildung 337: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien ( $\geq 3$ Linien)“ für den Endpunkt „UE – Medikamentenausschlag (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	570
Abbildung 338: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UE – Hautausschlag (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	572
Abbildung 339: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Hautausschlag (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	572
Abbildung 340: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Hautausschlag (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	573
Abbildung 341: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UE – Hautausschlag (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	575

Abbildung 342: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Hautausschlag (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	575
Abbildung 343: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Hautausschlag (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	576
Abbildung 344: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „UE – Hautausschlag makulopapulös (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	578
Abbildung 345: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „UE – Hautausschlag makulopapulös (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	578
Abbildung 346: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „UE – Hautausschlag makulopapulös (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	580
Abbildung 347: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „UE – Hautausschlag makulopapulös (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	580
Abbildung 348: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020...	582
Abbildung 349: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020...	583
Abbildung 350: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	583
Abbildung 351: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	584
Abbildung 352: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	584
Abbildung 353: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	585
Abbildung 354: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	585
Abbildung 355: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	586
Abbildung 356: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	586

Abbildung 357: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	587
Abbildung 358: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021...	589
Abbildung 359: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021...	590
Abbildung 360: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	590
Abbildung 361: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	591
Abbildung 362: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	591
Abbildung 363: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	592
Abbildung 364: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	592
Abbildung 365: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	593
Abbildung 366: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	593
Abbildung 367: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	594
Abbildung 368: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	596
Abbildung 369: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	596
Abbildung 370: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisierung (oberer Trakt)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	597
Abbildung 371: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisierung (andere)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	597

Abbildung 372: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	599
Abbildung 373: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	599
Abbildung 374: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisierung (oberer Trakt)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	600
Abbildung 375: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisierung (andere)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	600
Abbildung 376: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisierung (oberer Trakt)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	602
Abbildung 377: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisierung (andere)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	602
Abbildung 378: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	603
Abbildung 379: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	603
Abbildung 380: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	604
Abbildung 381: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisierung (oberer Trakt)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	606
Abbildung 382: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisierung (andere)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	606
Abbildung 383: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	607
Abbildung 384: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	607
Abbildung 385: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	608

Abbildung 386: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	610
Abbildung 387: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	610
Abbildung 388: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	612
Abbildung 389: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	612
Abbildung 390: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	614
Abbildung 391: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	614
Abbildung 392: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (Ja)“ für den Endpunkt „Schwere UE - Untersuchungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	616
Abbildung 393: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (Nein)“ für den Endpunkt „Schwere UE - Untersuchungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	616
Abbildung 394: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (1–2 Linien)“ für den Endpunkt „Schwere UE - Untersuchungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	617
Abbildung 395: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (≥ 3 Linien)“ für den Endpunkt „Schwere UE - Untersuchungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	617
Abbildung 396: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „Schwere UE - Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	619
Abbildung 397: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „Schwere UE - Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	619
Abbildung 398: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	620
Abbildung 399: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	620

Abbildung 400: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	621
Abbildung 401: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	623
Abbildung 402: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	623
Abbildung 403: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	624
Abbildung 404: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	626
Abbildung 405: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	626
Abbildung 406: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	628
Abbildung 407: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	628
Abbildung 408: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	629
Abbildung 409: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	631
Abbildung 410: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	631
Abbildung 411: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	632
Abbildung 412: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..	634
Abbildung 413: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	635
Abbildung 414: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	635

Abbildung 415: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	636
Abbildung 416: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	636
Abbildung 417: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	637
Abbildung 418: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	637
Abbildung 419: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	638
Abbildung 420: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	638
Abbildung 421: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	639
Abbildung 422: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	639
Abbildung 423: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	640
Abbildung 424: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..	642
Abbildung 425: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	643
Abbildung 426: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	643
Abbildung 427: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	644
Abbildung 428: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	644
Abbildung 429: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	645

Abbildung 430: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	645
Abbildung 431: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	646
Abbildung 432: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	646
Abbildung 433: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	647
Abbildung 434: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	647
Abbildung 435: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	648
Abbildung 436: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „SUE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	650
Abbildung 437: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „SUE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	650
Abbildung 438: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „SUE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	652
Abbildung 439: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „SUE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	652
Abbildung 440: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	654
Abbildung 441: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	655
Abbildung 442: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	655
Abbildung 443: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	656

Abbildung 444: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	656
Abbildung 445: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	657
Abbildung 446: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	657
Abbildung 447: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	658
Abbildung 448: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	658
Abbildung 449: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	659
Abbildung 450: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	659
Abbildung 451: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	660
Abbildung 452: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	662
Abbildung 453: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	663
Abbildung 454: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	663
Abbildung 455: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	664
Abbildung 456: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	664
Abbildung 457: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	665

Abbildung 458: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	665
Abbildung 459: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	666
Abbildung 460: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	666
Abbildung 461: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	667
Abbildung 462: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	667
Abbildung 463: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	668
Abbildung 464: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	670
Abbildung 465: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	671
Abbildung 466: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	671
Abbildung 467: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	672
Abbildung 468: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	672
Abbildung 469: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	673
Abbildung 470: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	673
Abbildung 471: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	674

Abbildung 472: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	674
Abbildung 473: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	675
Abbildung 474: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	675
Abbildung 475: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	676
Abbildung 476: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Hyperglykämie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	679
Abbildung 477: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Hyperglykämie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	679
Abbildung 478: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	680
Abbildung 479: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	680
Abbildung 480: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	681
Abbildung 481: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	681
Abbildung 482: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	682
Abbildung 483: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	682
Abbildung 484: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	683
Abbildung 485: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	683

Abbildung 486: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	684
Abbildung 487: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	684
Abbildung 488: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	685
Abbildung 489: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	685
Abbildung 490: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „Schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	687
Abbildung 491: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	687
Abbildung 492: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020.....	688
Abbildung 493: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Schwere UEBI – Hautreaktionen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	690
Abbildung 494: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Schwere UEBI – Hautreaktionen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021.....	690
Abbildung 495: Flussdiagramm des Patientenflusses des FAS für die Studie EV-301 auf Basis der Studienpopulation – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .....	810
Abbildung 496: Flussdiagramm des Patientenflusses des FAS für die Studie EV-301 auf Basis der Studienpopulation – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .....	811

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADC	<i>Antibody-Drug Conjugate</i>
AESI	<i>Adverse Event of Special Interest</i>
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alaninaminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-Nutzen-V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl ( <i>absolute neutrophil count</i> )
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartataminotransferase
ATA	Antikörpern gegen die Therapie ( <i>antitherapeutic antibodies</i> )
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
BOR	Bestes Ansprechen ( <i>best overall response</i> )
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CHO	Ovarialzellen des chinesischen Hamsters ( <i>chinese hamster ovary cells</i> )
CMH	<i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>
CMQ	Angepasste medizinische Abfrage
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CPS	<i>Combined Positive Score</i>
CR	Vollständiges Ansprechen ( <i>Complete response</i> )
CrCl	Kreatinin-Clearance ( <i>creatinine clearance</i> )
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP2C8	Cytochrom P450 2C8
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DCR	Krankheitskontrollrate ( <i>disease control rate</i> )
DFS	Krankheitsfreies Überleben ( <i>disease free survival</i> )
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens ( <i>duration of response</i> )
ECOG PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items)
EQ-5D	<i>European Quality of Life Five-Domain</i>
EQ-5D VAS	<i>European Quality of Life Visual Analogue Scale</i>
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale</i>
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
FAS	<i>Full-Analysis-Set</i>
FU	<i>Follow-Up</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Hämoglobin-A1c
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen
HIPAA	<i>Health Insurance Portability and Accountability Act</i>
HIV	Humanen Immundefizienz-Virus
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRU	Ressourcen im Gesundheitswesen ( <i>Healthcare resources utilization</i> )
IB	<i>Investigator's Brochure</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>
IDAC	<i>Independent Data Analysis Center</i>
IDMC	<i>Independent Data Monitoring Committee</i>
IEC	<i>Independent Ethics Committee</i>
IHC	Immunhistochemie
IPCW	<i>Inverse probability of censoring weights</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IRB	<i>Institutional Review Board</i>
IRR	Infusionsbedingte Reaktion ( <i>infusion-related reaction</i> )
IRT	<i>Interactive Response Technology</i>
ITT	<i>Intention-to-Treat</i>
KI	Konfidenzintervall
LS-MD	<i>Least Square Mean Differences</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
MMAE	Monomethyl Auristatin E
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
mUC	metastasiertes Urothelkarzinom
n	Anzahl Patienten mit einem Ereignis
N	Anzahl Patienten in der Auswertung
n. b.	Nicht berechenbar
n. d.	Nicht durchgeführt
n. e.	Nicht erreicht
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
ORR	Gesamtansprechrage ( <i>overall response rate</i> )
OS	Gesamtüberleben ( <i>Overall Survival</i> )
PD-1	<i>Programmed Death Receptor-1</i>
PD-L1	<i>Programmed Death Ligand-1</i>
PFS1	Progressionsfreies Überleben 1 ( <i>progression free survival 1</i> )
PFS2	Progressionsfreies Überleben 2 ( <i>progression free survival 2</i> )
P-gp	P-Glykoprotein
PPS	<i>Per-Protocol-Set</i>
PR	Partielles Ansprechen ( <i>partial response</i> )
PRO	Patientenberichteter Endpunkte ( <i>Patient-Reported Outcome</i> )
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
QoL	Lebensqualität ( <i>Quality of Life</i> )

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RANKL	<i>Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand</i>
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria Solid Tumors</i>
RES	<i>Response-Evaluable-Set</i>
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure ( <i>ribonucleic acid</i> )
RPSFT	<i>Rank-preserving structural failure time</i>
RR	Relatives Risiko
SAF	<i>Safety-Analysis-Set</i>
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )
SD	Stabile Erkrankung ( <i>stable disease</i> )
SE	Standardfehler ( <i>standard error</i> )
SmPC	Zusammenfassung der Produktmerkmale ( <i>summary of product characteristics</i> )
SMQ	Standard-MedDRA-Abfrage
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SSQ	Sponsor-spezifische Abfrage
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TA <sub>b</sub>	Gesamtantikörper
TB	Gesamtbilirubin ( <i>total bilirubin</i> )
TEAE	Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis ( <i>treatment-emergent adverse event</i> )
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TTR	Zeit bis zum Ansprechen ( <i>time to response</i> )
UC	Urothelkarzinom ( <i>Urothelial Carcinoma</i> )
UE	Unerwünschtes Ereignis
UEBI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
ULN	Oberer Wert des Normbereichs ( <i>Upper Limit of Normal</i> )

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Enfortumab Vedotin ist ein Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen *Programmed Death Receptor-1* (PD-1) oder *Programmed Death Ligand-1* (PD-L1)-Inhibitor erhalten haben.

Die Fragestellung des vorliegenden Modul 4A betrifft den medizinischen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und *Best Supportive Care* bei den Patienten im genannten Anwendungsgebiet (AWG).

Die Patienten im AWG von Enfortumab Vedotin, die bereits einen PD-(L)1-Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben, befinden sich in einer besonderen Behandlungssituation: für die nahezu austherapierten Patienten liegt basierend auf der verfügbaren Daten- bzw. Studienlage kein Therapiestandard vor. Es sind keine Wirkstoffe spezifisch für dieses AWG zugelassen und auch in den Leitlinien wird anhand der gegenwärtigen Evidenzlage keine Therapieoption präferiert empfohlen.

Da eine Diskrepanz zwischen den in der Versorgung eingesetzten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln und deren Zulassungsstatus besteht, sollte der Arzt für die Behandlung von Patienten im AWG alle verfügbaren Substanzen unter Abwägung von Wirksamkeit und Toxizität in Betracht ziehen, um eine Therapieentscheidung individuell für jeden Patienten (anhand von Allgemeinzustand, Vortherapien etc.) treffen zu können.

Demnach ist eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und BSC als zweckmäßig anzusehen. Die Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes sollte die in der Versorgungsrealität in Deutschland häufig eingesetzten Therapien angemessen repräsentieren.

Zur Beantwortung der Fragestellung liegt die zulassungsbegründende Studie EV-301 vor, welche einen Vergleich von Enfortumab Vedotin gegenüber den Monochemotherapien Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin ermöglicht. Obwohl die Taxane nicht für diese spezifische Indikation zugelassen sind, wird die ZVT korrekt umgesetzt, da Paclitaxel und Docetaxel sich mit einem höheren Anteil als Vinflunin im AWG in der praktischen Anwendung in Deutschland bewährt haben und daher eine wichtige Rolle im deutschen Versorgungskontext spielen. Zudem stellt eine Therapie mit Taxanen eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis entsprechende relevante Behandlungsoption im AWG dar und wird als solche in den Leitlinien genannt.

Eine ausführliche Begründung zur ZVT im AWG kann Modul 3A entnommen werden.

### **Datenquellen**

Zur Identifizierung relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin wurde eine umfassende systematische Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (clinicaltrials.gov, EU *Clinical Trials Register* (EU-CTR), *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP), *Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency* (EMA) und dem Arzneimittel-Informationssystem AMIce) sowie in bibliografischen Datenbanken (*MEDLINE*<sup>®</sup>, *EMBASE*<sup>®</sup> und *Cochrane*) durchgeführt. Neben einer ergänzenden Suche auf der Webseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu veröffentlichten Daten zur Studienmethodik und -ergebnissen, wurden alle von Astellas durchgeführten Studien sowie Studien mit finanzieller Beteiligung von Astellas hinsichtlich ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung überprüft. Die Selektion der relevanten Studien sowie Ergebnisberichte wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Im Rahmen der systematischen Studiensuche in bibliographischen Literaturdatenbanken und klinischen Studienregistern konnte eine relevante Studie (EV-301) im Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin identifiziert werden.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl relevanter Studien für einen direkten Vergleich sind in der nachfolgenden Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien Nicht-klinische Studien Dosisfindungsstudien Tierexperimentelle Studien <i>Case Reports</i> <i>Case Series</i>
2	Patientenpopulation (Indikation)	Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben.	Patientenpopulationen, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechen
3	Intervention	Enfortumab Vedotin gemäß Zulassung in Deutschland	Abweichende Intervention oder Dosierung
4	Vergleichstherapie	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und <i>Best Supportive Care</i>	Abweichende Vergleichstherapie
5	Endpunkte (patientenrelevant)	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	Patientenrelevante Endpunkte werden nicht erfasst
6	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen.)	Narrative / systematische Reviews Meta-Analysen Abstracts Poster Editorials
7	Publikations-sprache	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache
8	Studiendauer	Keine Einschränkung	–

Abkürzungen: PD-1: *Programmed cell Death-1*; PD-L1: *Programmed Death Ligand-1*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UC: Urothelkarzinom.

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) liegt die Studie EV-301 vor. Die in Modul 3A – Abschnitt 3.1 hergeleitete ZVT wurde in dieser adäquat umgesetzt.

Die Charakteristika der Zulassungsstudie EV-301 wurden anhand der Items 2b bis 14b des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements dargestellt (siehe Anhang 4-E) und das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene als auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte jeweils anhand der Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung des G-BA untersucht (siehe Anhang 4-F). Dazu wurden endpunktübergreifende und -spezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet. Sofern keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, bei deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert worden wäre, wurde eine Einstufung in die Kategorie niedrig vorgenommen. Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft. Diskrepanzen wurden zwischen den beiden Reviewern diskutiert. Falls keine Einigung erzielt werden konnte, wurde gegebenenfalls eine dritte Person konsultiert.

Alle patientenrelevanten Endpunkte (mit Ausnahme von Raten oder kontinuierlichen Variablen [Verlaufsbeobachtungen]) wurden zum Ausgleich der Beobachtungsunterschiede anhand von Ereigniszeitanalysen (*Time-to-event* Analysen) ausgewertet.

Die Darstellung der Endpunkte erfolgte mittels *Hazard Ratio* (HR) einschließlich Konfidenzintervall und p-Wert sowie Kaplan-Meier-Kurven.

Für kontinuierliche Variablen (z. B. Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurde neben den Ereigniszeitanalysen auf Basis eines validierten Schwellenwertes (*Minimal important difference*, MID) und einer Responderschwelle von 15 % (siehe Anhang 4-G1) der Skalenspannweite gemäß IQWiG Methodenpapier 6.0 noch der Verlauf über die *Least Square Mean Differences* (LS-MD) mittels eines *Mixed Model for Repeated Measurement* (MMRM) geschätzt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte auf Basis des *Hedges'g* unter Zuhilfenahme der Irrelevanzschwelle von  $\pm 0,2$ .

Bei binären Variablen (z. B. Raten) wurde das Relative Risiko (RR), die *Odds Ratio* (OR) und die Absolute Risikoreduktion (ARR) angegeben.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden bei den Sicherheitsanalysen ebenso unerwünschte Ereignisse einbezogen, die auch nach der Sicherheitsnachbeobachtung (Behandlungsende + 30 Tage [+ 7 Tage]) erfasst wurden.

Für die Studie EV-301 liegen insgesamt zwei Datenschnitte vor. Der Sponsor wurde durch das *Independent Data Monitoring Committee* (IDMC) informiert, dass die Wirksamkeitsgrenzen für das OS nach 299 OS-Ereignisse überschritten wurden und die primäre OS-Analyse wurde

mit der ursprünglichen Interimsanalyse (1. Datenschnitt vom 15.07.2020) durchgeführt. Auf Anfrage nach einem Update der Daten durch die Schweizer Zulassungsbehörde Swissmedic wurde der im Analyseplan prädefinierte 2. Datenschnitt zum 30.07.2021 noch durchgeführt. Der 2. Datenschnitt wurde ebenfalls bei der EMA im Zulassungsverfahren noch zusätzlich eingereicht (1). Daten zum 1. Datenschnitt sind für alle Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit verfügbar. Für den 2. Datenschnitt liegen Daten zum Gesamtüberleben, dem progressionsfreien Überleben 1 sowie zur Sicherheit vor.

Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte sowie der Robustheit der Ergebnisse im Rahmen einzelner Sensitivitätsanalysen (siehe 4.2.5.4) erfolgte eine Bewertung aller Endpunkte für die a priori definierten Subgruppen in der Studie EV-301 (siehe 4.2.5.5). Zur Identifikation möglicher Effektmodifikationen durch die Ausprägungen von Subgruppenmerkmalen wurden Interaktionstests durchgeführt. Im Fall eines Beleges ( $p < 0,05$ ) für eine Effektmodifikation erfolgte eine Darstellung der zugehörigen Einzelergebnisse im Ergebnisteil von Modul 4A. Subgruppenanalysen ohne Effektmodifikation sind im separaten Anhang 4-G1 (1. Datenschnitt) und Anhang 4-G2 (2. Datenschnitt) zu diesem Modul 4A dargestellt.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte gemäß des IQWiG Methodenpapiers 6.0. Wie dort beschrieben, wurden für die verschiedenen Zielgrößenkategorien in Abhängigkeit vom Schweregrad des Ereignisses / der Nebenwirkung verschiedene Schwellenwerte zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Für die vorliegende Fragestellung standen Ergebnisse aus der multizentrischen, randomisierten aktiv-kontrollierten *Open-Label* Phase-III-Studie EV-301 zur Verfügung. In einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 wurden insgesamt 608 Patienten in die Studie randomisiert, 301 Patienten in den Enfortumab Vedotin-Arm und 307 Patienten in den Chemotherapie-Arm (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin).

Für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte wurde trotz der Kenntnis der Studienmedikation – mit Ausnahme der subjektiv erhobenen Skalen – ein niedriges Verzerrungspotenzial für die Endpunkte angenommen. Diese Einstufung ist im Einklang mit der Bewertungspraxis des IQWiG, welches zu der Schlussfolgerung kommt, dass die fehlende Verblindung keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten besitzt. Auf Basis ihrer hohen Ergebnissicherheit kann folglich für die Endpunkte mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial ein „Hinweis“ bzw. ein „Anhaltspunkt“ für Endpunkte mit einem hohen Verzerrungspotenzial abgeleitet werden.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse von beiden Datenschnitten einbezogen, welche insgesamt als sehr ähnlich zu beurteilen sind.

### **Ergebnisse**

Auf Basis der Studie EV-301 ergaben sich hinsichtlich der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie (1. und 2. Datenschnitt). In Tabelle 4-2 werden die Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte sowie in Tabelle 4-3 die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen vorliegt dargestellt. Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten können der Tabelle 4-4 entnommen werden (1. und 2. Datenschnitt).

### **Mortalität**

Im AWG ist insbesondere der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS, *Overall Survival*) mit einer HR von 0,70 (30 %-ige Reduktion des Risikos zum Zeitpunkt des 1. und 2. Datenschnittes zu versterben), unter besonderer Berücksichtigung der medianen Verlängerung des OS von 3,91 Monaten (1. Datenschnitt) bzw. 3,97 Monaten (2. Datenschnitt), hervorzuheben. Diese Vorteile sind bei den nahezu austherapierten Patienten von hoher klinischer Relevanz. Enfortumab Vedotin ermöglicht in diesem Patientenkollektiv ein medianes Überleben von 12,88 Monaten (1. Datenschnitt) bzw. 12,91 Monaten (2. Datenschnitt).

### **Morbidität**

Neben dem positiven Effekt auf das OS zeigt sich unter Enfortumab Vedotin u. a. eine statistisch signifikante und klinisch relevante höhere Gesamtansprechrates (ORR, *Overall Response Rate*) im Vergleich zu einer Chemotherapie. Die ORR betrug 40,6 % (1. Datenschnitt) unter Enfortumab Vedotin und lag damit nicht nur mehr als doppelt so hoch als im Vergleichsarm (Chemotherapie: 17,9 %), sondern auch als bisher erreichte Ansprechrates in vorherigen Therapielinien (13–21 %; (2)). Die erzielte ORR sowie die Krankheitskontrollrate in Höhe von 71,9 % unter Enfortumab Vedotin (vs. 53,4 % unter Chemotherapie; 1. Datenschnitt) spiegeln sich auch in einer statistisch signifikanten Zeit bis zur Krankheitsprogression wider. Demnach betrug das progressionsfreie Überleben (PFS1, *Progression-free survival 1*) unter Enfortumab Vedotin 5,55 Monate (mediane Verlängerung im Vergleich zur Chemotherapie: 1,84 Monate; 1. und 2. Datenschnitt) bzw. das PFS2 unter nachfolgender Behandlung im Enfortumab Vedotin-Arm 9,63 Monate (mediane Verlängerung im Vergleich zur Chemotherapie: 2,63 Monate; 1. Datenschnitt).

Tabelle 4-2: Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur Mortalität und Morbidität für die Studie EV-301

Enfortumab Vedotin	Chemotherapie	Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie		Endpunktkategorie & Zusatznutzen
Median (Monate) [95 %-KI]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert	Endpunktkategorie Ausmaß
<b>Mortalität</b>				
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>				
<b>1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>				
12,88 [10,58; 15,21]	8,97 [8,05; 10,74]	0,70 [0,56; 0,89]	p = 0,0028	Endpunktkategorie: Überlebensdauer Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
<b>2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>				
12,91 [11,01; 14,92]	8,94 [8,25; 10,25]	0,70 [0,58; 0,85]	p = 0,0003	
<b>Morbidität</b>				
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>				
<b>PFS1</b>				
<b>1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>				
5,55 [5,32; 5,82]	3,71 [3,52; 3,94]	0,62 [0,51; 0,75] <sup>a</sup>	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
<b>2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>				
5,55 [5,32; 6,28]	3,71 [3,52; 3,94]	0,63 [0,53; 0,76]	p < 0,0001	
<b>PFS2 – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>				
9,63 [8,21; 10,58]	7,00 [6,54; 8,05]	0,62 [0,50; 0,77]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
<b>n/N (%)</b>				
<b>RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]</b>				
<b>p-Wert</b>				
<b>Endpunktkategorie Ausmaß</b>				
<b>Ansprechen – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>				
<b>Gesamtansprechrates</b>				
117/288 (40,6)	53/296 (17,9)	2,25 [1,70; 2,97] 3,23 [2,20; 4,73] 0,23 [0,16; 0,30]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
<b>Krankheitskontrollrate</b>				
207/288 (71,9)	158/296 (53,4)	1,33 [1,17; 1,50] 2,39 [1,67; 3,41] 0,19 [0,11; 0,26]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich

Enfortumab Vedotin	Chemotherapie	Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie & Zusatznutzen
a: Ergebnis auf Basis von drei Nachkommastellen: 0,615 [0,505; 0,748]. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; OR: <i>Odds Ratio</i> ; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RR: Relatives Risiko.			

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Enfortumab Vedotin zeigt neben der höheren Wirksamkeit ebenfalls einen statistisch signifikanten, positiven Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, im Vergleich zur Chemotherapie. Der statistisch signifikante Vorteil unter Enfortumab Vedotin auf Basis der relevanten Ereigniszeitanalysen war nicht nur auf den „Globalen Gesundheitsstatus“ begrenzt, sondern konnte auch für die Dimensionen „Körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“ und „Emotionale Funktion“ nachgewiesen werden (1. Datenschnitt; siehe Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Studie EV-301

Enfortumab Vedotin	Chemotherapie	Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie		Endpunktkategorie & Zusatznutzen	
Median (Monate) [95 %-KI]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert	Endpunktkategorie Ausmaß	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<i>EORTC QLQ-C30 – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</i>					
<i>Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)</i>					
1,41 [1,02; 1,91]	0,99 [0,79; 1,18]	0,79 [0,63; 0,99]	p = 0,0456	Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering	
<i>Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)</i>					
1,87 [1,25; 2,66]	1,45 [1,12; 1,68]	0,78 [0,62; 0,99]	p = 0,0405		
<i>Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)</i>					
0,99 [0,79; 1,38]	0,79 [0,72; 0,99]	0,76 [0,62; 0,95]	p = 0,0147		
<i>Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)</i>					
5,45 [2,46; 6,54]	2,43 [1,48; 4,17]	0,73 [0,56; 0,95]	p = 0,0188		
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall.					

**Sicherheit**

In den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), nicht schweren, schweren und schwerwiegenden UE sowie den Abbrüchen der Studienmedikation aufgrund von UE konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden (1. und 2. Datenschnitt; siehe Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur Sicherheit für die Studie EV-301

Enfortumab Vedotin	Chemotherapie	Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie		Endpunktkategorie & Zusatznutzen	
Median (Monate) [95 %-KI]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert	Endpunktkategorie Ausmaß	
<b>Sicherheit</b>					
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>					
<b>1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					
0,20 [0,16; 0,23]	0,13 [0,10; 0,16]	0,92 [0,78; 1,09]	p = 0,4193	Endpunktkategorie: Nicht schwere oder schwerwiegende sowie schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Kein geringerer bzw. größerer Schaden	
<b>2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					
0,20 [0,16; 0,23]	0,13 [0,10; 0,16]	0,92 [0,78; 1,09]	p = 0,3924		
<i>Nicht schwere (CTCAE Grad &lt; 3) unerwünschte Ereignisse</i>					
<b>1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					
0,20 [0,16; 0,26]	0,13 [0,13; 0,16]	1,01 [0,85; 1,20]	p = 0,7664		
<b>2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					
0,20 [0,16; 0,23]	0,13 [0,13; 0,16]	1,01 [0,85; 1,20]	p = 0,7845		
<i>Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse</i>					
<b>1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					
1,77 [1,28; 2,27]	1,45 [0,95; 2,17]	0,98 [0,80; 1,19]	p = 0,8252		
<b>2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					
1,77 [1,28; 2,27]	1,41 [0,95; 2,14]	0,96 [0,79; 1,17]	p = 0,7339		
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>					
<b>1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					
18,17 [5,45; n. e.]	n. e. [5,26; n. e.]	0,95 [0,75; 1,21]	p = 0,6698		
<b>2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					
14,36 [5,45; n. e.]	n. e. [5,26; n. e.]	0,94 [0,75; 1,20]	p = 0,6433		
<i>Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse</i>					
<b>1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					
n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,63; 1,33]	p = 0,6266		
<b>2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					
n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,65; 1,33]	p = 0,6974		

Enfortumab Vedotin	Chemotherapie	Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie & Zusatznutzen
Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht.			

Bei differenzierter Betrachtung der UE nach Systemorganklasse (*System Organ Class, SOC*) und *Preferred Terms* (PT) bzw. von besonderem Interesse zeigten sich einige statistisch signifikante Unterschiede zwischen Enfortumab Vedotin und dem Chemotherapie-Arm, welche mehrheitlich von nicht schwerer Ausprägung waren (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Beide Datenschnitte sind hinsichtlich der individuellen Ereignisse als vergleichbar zu beurteilen.

Enfortumab Vedotin erwies sich in Bezug auf die generellen UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) sowie der Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) gegenüber dem Chemotherapie-Arm als vorteilhaft. Die unter Enfortumab Vedotin häufiger auftretenden UE nach SOC und PT spiegelten hingegen überwiegend die bereits bei den UE von besonderem Interesse umfassten SOC und PT wider.

Das Sicherheitsprofil von Enfortumab Vedotin erweist sich demnach insgesamt als gut verträglich. Die Fachinformation zu Enfortumab Vedotin beschreibt Handlungsanweisungen bei Auftreten von peripheren Neuropathien sowie schweren Hautreaktionen oder Hyperglykämien, u. a. Dosismodifikationen, wodurch ein Umgang mit diesen Nebenwirkungen klar definiert ist. Dies belegen auch Daten aus der klinischen Studie EV-201, in welcher eine Dosisreduktion von Enfortumab Vedotin zum Zeitpunkt der letzten Auswertung zu einer Verbesserung bzw. sogar einer vollständigen Wiederherstellung bezüglich peripherer Neuropathie, Hautreaktionen und Hyperglykämie geführt hat (3). Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass sich die Unterschiede in den UE von besonderem Interesse weder in den Gesamtraten an UE (schwer, schwerwiegend, Abbruchraten) noch in der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei deutlich höherer Wirksamkeit gegenüber einer Chemotherapie widerspiegeln.

Folglich weisen die Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit insgesamt auf ein vergleichbares Sicherheitsprofil der untersuchten Behandlungsoptionen hin.

### ***Subgruppen***

Alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden anhand von Subgruppenanalysen näher betrachtet. Mögliche Effektmodifikatoren wurden dazu mittels Interaktionstests bewertet. Beim Vorliegen einer Effektmodifikation ( $p < 0,05$ ) wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen im vorliegenden Modul 4A im Detail beschrieben und berichtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Im Rahmen der insgesamt 1.360 (1. Datenschnitt) bzw. 960 (2. Datenschnitt) durchgeführten Subgruppenanalysen konnten 91 (1. Datenschnitt) bzw. 60 (2. Datenschnitt) Belege für eine Interaktion beobachtet werden. Aufgrund der Vielzahl an durchgeführten Subgruppenanalysen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die signifikanten Interaktionstests auf das Problem des

multiplen Testens zurückzuführen sind und es sich um Zufallseffekte ohne medizinische Rationale handelt. Weiterhin kann das Auftreten der Effektmodifikationen z. B. zum Geschlecht oder Alter durch die deutlich unterschiedlichen Subgruppengrößen bedingt sein. Die bei der Sicherheit verstärkt auftretende Interaktion hinsichtlich der Chemotherapie könnte auf die unterschiedlichen Sicherheitsprofile zurückgeführt werden. Für die übrigen Subgruppen liegt keine medizinische Rationale vor.

Insgesamt kann demnach nicht von einer relevanten Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppenausprägungen ausgegangen werden. Eine getrennte Betrachtung einzelner Subgruppen ist demnach nicht sachgerecht.

## **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde der Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu einer Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) als ZVT bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom, die bereits eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben, dargelegt.

Datengrundlage bildet die multizentrische, randomisierte aktiv-kontrollierte *Open-Label* Phase-III-Studie EV-301 mit 608 Patienten.

Für die zugrundeliegende Patientenpopulation im Anwendungsgebiet besteht ein hoher therapeutischer Bedarf:

- das lokal fortgeschrittene und metastasierte UC ist eine aggressive Erkrankung, bei welcher die 5-Jahres-Überlebensrate nur noch 5 % beträgt (4);
- auch bei aktiver Therapie setzt eine Krankheitsprogression schnell ein; mit 13–21 % spricht zudem nur ein geringer Anteil an Patienten auf die vorherigen Therapien an (2);
- für die nahezu austherapierten Patienten im Anwendungsgebiet liegt basierend auf der verfügbaren Daten- bzw. Studienlage kein Therapiestandard vor;
- daraus folgt ein hoher therapeutischer Bedarf nach einer verträglichen Therapieoption, die eine hohe Ansprechrate zeigt und die Krankheitsprogression hinauszögert, sowie folglich das Gesamtüberleben bei Erhalt der Lebensqualität verlängert.

Aus der Studie EV-301 lassen sich daher unter Berücksichtigung der gegenwärtigen Therapiesituation sowie des therapeutischen Bedarfes basierend auf den Ergebnissen des 1. und 2. Datenschnittes folgende Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ableiten:

### **Mortalität: beträchtlicher Zusatznutzen**

In der Studie EV-301 ergab sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil unter Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie (HR: 0,70 (95 %-KI [0,56; 0,89]);  $p = 0,0028$ ; 1. Datenschnitt). Die mediane Verlängerung des OS betrug 3,91 Monate bei einer Ereignisrate von 44,5 % unter Enfortumab Vedotin bzw. 54,4 % unter einer Chemotherapie. Das Risiko zu versterben war zum Zeitpunkt des Datenschnittes um 30 % für die Patienten unter Enfortumab Vedotin reduziert (1. Datenschnitt).

Der deutliche Vorteil im Gesamtüberleben unter Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie zeigte sich ebenfalls anhand des 2. Datenschnittes (HR: 0,70 (95 %-KI [0,58; 0,85]);  $p = 0,0003$ ). Bei einer vergleichbaren medianen Verlängerung des OS von 3,97 Monaten, war das Risiko zum Zeitpunkt des Datenschnittes zu versterben ebenfalls um 30 % für die Patienten unter Enfortumab Vedotin reduziert (2. Datenschnitt).

Angesichts der nicht kurativen Therapiesituation sowie den nur noch vereinzelt verfügbaren Behandlungsoptionen im AWG von Enfortumab Vedotin, weist der Überlebensvorteil im zugrundeliegenden Patientenkollektiv eine sehr hohe Relevanz auf.

Folglich ergibt sich für Enfortumab Vedotin in der Endpunktkategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

### **Morbidität: erheblicher Zusatznutzen**

In der Nutzenkategorie Morbidität können folgende statistisch signifikant positive Effekte zugunsten von Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie festgestellt werden:

- Erzielung einer Gesamtansprechrates von 40,6 % und damit mehr als eine Verdopplung der Ansprechrates im Vergleich zur Chemotherapie (17,9 %)  
(RR: 2,25 (95 %-KI [1,70; 2,97]));  $p < 0,0001$ ; 1. Datenschnitt);
- Erhöhung der Krankheitskontrollrate um 18,5 Prozentpunkte (71,9 % [Enfortumab Vedotin] vs. 53,4 % [Chemotherapie];  
RR: 1,33 (95 %-KI [1,17; 1,50]));  $p < 0,0001$ ; 1. Datenschnitt);
- Senkung des Risikos für eine Krankheitsprogression um 38 % (HR: 0,62 (95 %-KI [0,51; 0,75]));  $p < 0,0001$ ; 1. Datenschnitt) bzw. 37 % (HR: 0,63 (95 %-KI [0,53; 0,76]));  $p < 0,0001$ ; 2. Datenschnitt) unter Behandlung;
- Senkung des Risikos für eine Krankheitsprogression um 38 % (HR: 0,62 (95 %-KI [0,50; 0,77]));  $p < 0,0001$ ; 1. Datenschnitt) unter der nachfolgenden Therapie.

Demnach lässt sich für Enfortumab Vedotin in der Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität: geringer Zusatznutzen**

In der Studie EV-301 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für die Gesamtskala „Globaler Gesundheitsstatus“ (HR: 0,79 (95 %-KI [0,63; 0,99]));  $p = 0,0456$ ) sowie die Dimensionen „Körperliche Funktion“ (HR: 0,78 (95 %-KI [0,62; 0,99]));  $p = 0,0405$ ), „Rollenfunktion“ (HR: 0,76 (95 %-KI [0,62; 0,95]));  $p = 0,0147$ ) und „Emotionale Funktion“ (HR: 0,73 (95 %-KI [0,56; 0,95]));  $p = 0,0188$ ) im Vergleich zur Chemotherapie (1. Datenschnitt).

Daraus ergibt sich für Enfortumab Vedotin in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

**Sicherheit: kein geringerer bzw. höherer Schaden**

Zusammenfassend konnten hinsichtlich der relevanten Sicherheitsauswertungen (schwere und schwerwiegende UE sowie Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE) keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (1. und 2. Datenschnitt). Auch für die Gesamtrate an UE und nicht schweren UE, welche durch die Vielzahl an Laborparametern und nicht unmittelbar patientenrelevanten Bestandteilen von geringerer Relevanz sind, können keine Unterschiede festgestellt werden. Bei den Auswertungen nach SOC und PT zeigten sich vereinzelte Unterschiede, welche überwiegend von nicht schwerer Ausprägung waren. Insgesamt weisen die Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit daher auf ein vergleichbares Sicherheitsprofil der untersuchten Behandlungsoptionen hin (1. und 2. Datenschnitt).

Unter Abwägung der beobachteten Effekte, insbesondere unter Berücksichtigung der fehlenden Unterschiede hinsichtlich der Gesamtraten an schweren und schwerwiegenden UE sowie Therapieabbrüchen aufgrund von UE, ergibt sich insgesamt **kein geringerer bzw. höherer Schaden** unter Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie in der Endpunktkategorie Sicherheit.

**Ergebnissicherheit:**

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene und der Studiengröße ist die Ergebnissicherheit des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin insgesamt als Hinweis zu bewerten. Die Effektrichtung der untersuchten Endpunkte (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) war gleichgerichtet, die Verzerrung auf Endpunktebene war mit Ausnahme der Beurteilung von Skalen niedrig. Es ergaben sich weiterhin auch keine abweichenden Schlussfolgerungen auf Grundlage der Subgruppenanalysen im Vergleich zur Ebene der Gesamtpopulation.

**Gesamtschau:**

Die Gesamtschau der statistisch signifikant positiven Effekte im Bereich der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei vergleichbarer Sicherheit ergibt unter Berücksichtigung der beiden verfügbaren Datenschnitte einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Enfortumab Vedotin im Vergleich zu einer Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin).

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

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

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

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers betrifft den medizinischen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und *Best Supportive Care* bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben.

Die Bewertung erfolgte bezüglich der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

#### **Mortalität**

- Gesamtüberleben (OS)

#### **Morbidität**

- Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)
- Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)

- Ansprechen
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30
- *European Quality of Life Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)*

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

### **Sicherheit**

- Unerwünschte Ereignisse (UE) einschließlich differenzierter Betrachtung nach *System Organ Class (SOC)* und *Preferred Term (PT)*
- Nicht schwere (*Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]* Grad < 3) UE
- Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) 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
- UE von besonderem Interesse (UEBI) einschließlich Differenzierung nach Schweregrad

In die Bewertung ging ausschließlich die direkt vergleichende, randomisierte und kontrollierte Studie (RCT) EV-301 ein, welche die Vergleichstherapien Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin (gemäß Entscheidung des Prüfarztes) im Kontrollarm umfasst.

Zusätzlich zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens auf Basis der Studienpopulation (unter Berücksichtigung von Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin im Kontrollarm) erfolgt eine ergänzende Darstellung der Vinflunin-Teilpopulation innerhalb der Studie EV-301 im separaten Anhang 4-G3 zu diesem Modul 4A. Diese umfasste in beiden Behandlungsarmen ausschließlich diejenigen Patienten, welche Vinflunin im Interventionsarm bekommen hätten bzw. im Kontrollarm bekommen haben.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Die Ein-/Ausschlusskriterien zur Auswahl relevanter Studien sind in der nachfolgenden Tabelle 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien Nicht-klinische Studien Dosisfindungsstudien Tierexperimentelle Studien <i>Case Reports</i> <i>Case Series</i>
2	Patientenpopulation (Indikation)	Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben.	Patientenpopulationen, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechen
3	Intervention	Enfortumab Vedotin gemäß Zulassung in Deutschland	Abweichende Intervention oder Dosierung
4	Vergleichstherapie	Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinations-Chemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und <i>Best Supportive Care</i>	Abweichende Vergleichstherapie

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
5	Endpunkte (patienten-relevant)	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	Patientenrelevante Endpunkte werden nicht erfasst
6	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen.)	Narrative / systematische Reviews Meta-Analysen Abstracts Poster Editorials
7	Publikations-sprache	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache
8	Studiendauer	Keine Einschränkung	–
Abkürzungen: PD-1: <i>Programmed cell Death-1</i> ; PD-L1: <i>Programmed Death Ligand-1</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UC: Urothelkarzinom.			

**Studientyp (Design):**

Für die hier untersuchte Indikation und Vergleichsintervention sind RCTs möglich und durchführbar. Da RCTs bei adäquater Durchführung die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, wurden für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ausschließlich Studien mit diesem Design berücksichtigt.

**Patientenpopulation (Indikation):**

Enfortumab Vedotin ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen *Programmed Death Receptor-1* (PD-1) oder *Programmed Death Ligand-1* (PD-L1)-Inhibitor erhalten haben (5).

**Intervention:**

Enfortumab Vedotin wird gemäß Zulassung als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus verabreicht, bis eine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt. Enfortumab Vedotin darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden. Die Dosierung erfolgt dabei in Abhängigkeit des Körpergewichts. Die empfohlene Dosis von Enfortumab Vedotin beträgt 1,25 mg/kg (bis zu einer maximalen Dosierung von 125 mg für Patienten  $\geq 100$  kg). Sofern unerwünschte Ereignisse auftreten, kann der Fachinformation ein Schema für eine Dosisreduktion entnommen werden (5).

**Vergleichstherapie:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht einer Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und *Best Supportive Care*.

Eine detaillierte Herleitung der ZVT sowie dessen Relevanz im Anwendungsgebiet findet sich im zugehörigen Modul 3A (Abschnitt 3.1) diesen Dossiers.

**Endpunkte:**

Im vorliegenden Dossier wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte bewertet:

***Mortalität***

- OS

***Morbidität***

- PFS1
- PFS2
- Ansprechen
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30
- EQ-5D VAS

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

***Sicherheit***

- UE einschließlich differenzierter Betrachtung nach SOC und PT
- Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE
- Schwere (CTCAE Grad  $\geq$  3) UE einschließlich differenzierter Betrachtung nach SOC und PT
- SUE einschließlich differenzierter Betrachtung nach SOC und PT
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE einschließlich differenzierter Betrachtung nach SOC und PT
- UEBI einschließlich Differenzierung nach Schweregrad

**Vollpublikation verfügbar:**

Als Vollpublikation gelten Studienberichte, Vollpublikationen oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen.

**Studiendauer:**

Bezüglich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen, da onkologische Studien von der Ereigniszahl abhängig sind.

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 05.04.2022 über die Suchoberfläche Ovid in *MEDLINE*<sup>®</sup> und *EMBASE*<sup>®</sup> durchgeführt. Die Suche in der *Cochrane*-Datenbank erfolgte direkt in der *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL). Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. Zur Optimierung der Ergebnisse hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität wurde in den drei Datenbanken jeweils eine systematische Suche nach RCT zu Enfortumab Vedotin ohne Einschränkung auf das Indikationsgebiet vorgenommen.

Für die Einschränkung der Suchen auf den Studientyp RCT wurde in der *Cochrane*-Datenbank die Einschränkung auf „Trials“ ausgewählt. Für die Datenbanken *MEDLINE*<sup>®</sup> und *EMBASE*<sup>®</sup> wurde der validierte Filter nach Wong sowie für *MEDLINE*<sup>®</sup> zusätzlich der Filter von *Cochrane* nach Lefebvre angewendet (6, 7).

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-

Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Durchsucht wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov* (<http://clinicaltrials.gov/>), *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)) und das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (<https://trialsearch.who.int/>) der *World Health Organization* (WHO).

Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Zur Steigerung der Sensitivität wurde als Suchstrategie nur die jeweilige Intervention Enfortumab Vedotin unter Berücksichtigung von Synonymen und dem Handelsnamen berücksichtigt. Es wurden keine zeitlichen Einschränkungen der Suchen vorgenommen. Die Registerrecherche wurde in allen Studienregistern am 05.04.2022 durchgeführt.

Entsprechend der Anforderung der Modulvorlage wurde ebenso am 05.04.2022 eine Suche der bereits identifizierten und relevanten Studien im *Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency* (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Im Rahmen der Suche auf der Webseite des G-BA wurden im bestehenden Suchfeld nach dem Wirkstoff (Enfortumab Vedotin), dem Handelsnamen des zu untersuchenden Arzneimittels (PADCEV™) sowie nach den in den Register- und bibliographischen Recherchen identifizierten relevanten Studien gesucht.

---

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

Ergänzend wurde neben der Studienbezeichnung die Suche auf der Webseite des G-BA für die jeweils identifizierte Registernummer vorgenommen:

- EV-301, 7465-CL-0301, NCT03474107, EUCTR2017-003344-21

Alle ausgewiesenen Treffer wurden hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet. Die Festlegung der Suchbegriffe sowie die Selektion der relevanten Treffer entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien, wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander überprüft.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

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

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche sowie aus der Suche in den Studienregistern wurden jeweils anhand der vorab definierten Selektionskriterien von zwei fachlichen Prüfern unabhängig voneinander durchgesehen.

Dabei erfolgte bei der bibliografischen Literaturrecherche zunächst eine Entfernung von Duplikaten sowie eine Selektion aufgrund der Titel und, falls vorhanden, der *Abstracts*. Treffer bzw. Publikationen, die eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die Volltexte der verbliebenen, potenziell relevanten Studien wurden erneut anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Aufgrund des Volltextes auszuschließende Publikationen wurden mit Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C aufgelistet. Diskrepanzen wurden zwischen den beiden Reviewern diskutiert. Falls keine Einigung erzielt werden konnte, wurde gegebenenfalls eine dritte Person konsultiert.

Hinsichtlich der Suche in den Studienregistern wurde die Relevanz der Studien anhand der in den Studienregistern verfügbaren Ein- und Ausschlusskriterien der Studie bewertet. Insofern die Studien nicht alle definierten Ein- und Ausschlusskriterien der Suche erfüllten, wurden diese aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen und in Anhang 4-D mit Nennung des Ausschlussgrundes tabellarisch aufgelistet. Diskrepanzen wurden zwischen den beiden Reviewern diskutiert. Falls keine Einigung erzielt werden konnte, wurde gegebenenfalls eine dritte Person konsultiert.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde auf Basis der Vorgaben des IQWiG (8) und der Verfahrensordnung (9) für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt bewertet. Dazu wurden folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte

B. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse von Endpunkten:

- Adäquate Umsetzung des *Intention-to-Treat* (ITT)-Prinzips
- Verblindung der Endpunkterheber
- Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft. Diskrepanzen wurden zwischen den beiden Reviewern diskutiert. Falls keine Einigung erzielt werden konnte, wurde gegebenenfalls eine dritte Person konsultiert.

Die Kriterien zur Beurteilung wurden entsprechend der Vorgaben im Anhang 4-F gewählt.

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial wurde dann zugewiesen, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte.

In einem ersten Schritt wurde das Verzerrungspotenzial gesamthaft pro Studie anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „hoch“ oder „niedrig“ bewertet. Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für jeden Endpunkt separat ebenfalls in den Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ bestimmt.

Wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene mit „hoch“ beurteilt, wurden die Endpunkte jeweils trotzdem neu bewertet.

Dabei hatte die Beurteilung des Verzerrungspotenzials keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie für die Nutzenbewertung. So wurden „hoch“ verzerrte Studien nicht ausgeschlossen, die Einstufung dient jedoch als Diskussionsgrundlage für heterogene Ergebnisse und die Einschätzung der Sicherheit einer Aussage.

## 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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> 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.*

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die randomisierte, kontrollierte Studie EV-301 herangezogen. Auf Basis der Angaben im Studienbericht wurden alle Detailinformationen zum Studiendesign und den Ergebnisdaten extrahiert und in den vorgegebenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebene Tabelle (Item 2b-14b) zu Design und Durchführung der Studie wurde im Anhang 4-E des Dossiers nach den Vorgaben gemäß CONSORT für die Studie ausgefüllt, alle Ergebnisdaten werden im Abschnitt 4.3 dargestellt.

---

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Die der Fragestellung zugrundeliegende Studie EV-301 wurde anhand ihrer Studiendauer, Ort und Zeit der Durchführung, Zahl der randomisierten Patienten, den wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien und ihrer definierten primären und sekundären Zielkriterien charakterisiert.

#### Patientencharakteristika

Die relevante Patientenpopulation wird anhand der verfügbaren demografischen Daten zu Studienbeginn sowie durch die Behandlungscharakteristika (Intervention / Vergleichstherapie + Begleittherapie) beschrieben. Zudem wurden die Behandlungsgruppen deskriptiv verglichen. Eine tabellarische Übersicht zu den einzelnen demographischen Charakteristika innerhalb der direkt vergleichenden Studie EV-301 findet sich in Tabelle 4-6.

Tabelle 4-6: Patientencharakteristika der Studie EV-301

Patientencharakteristika	Statistische Maße
<b>Demographische Charakteristika</b>	
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich

Patientencharakteristika	Statistische Maße
<b>Demographische Charakteristika (Fortsetzung)</b>	
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum
Alterskategorie	n (%) < 65 Jahre ≥ 65 bis < 75 Jahre ≥ 75 Jahre
Ethnische Herkunft	n (%) Weiß Schwarz (oder Afroamerikaner) Asiatisch Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner Unbekannt
Gewicht (kg)	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum
BMI-Kategorie (kg/m <sup>2</sup> )	n (%) < 18,5 ≥ 18,5 bis <25 ≥ 25 bis <30 ≥ 30 Unbekannt
Nierenfunktion	n (%) Normal Leicht eingeschränkt Moderat eingeschränkt Schwer eingeschränkt Fehlend
Region	n (%) Westeuropa Vereinigte Staaten Sonstige
<b>Medizinische Vorgeschichte</b>	
ECOG PS	n (%) Status 0 Status 1

Patientencharakteristika	Statistische Maße
<b>Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)</b>	
Lebermetastasen	n (%) Ja Nein
Primärer Krankheitsursprung	n (%) Oberer Trakt Blase / Andere
Gegenwärtiges Krankheitsausmaß	n (%) Metastasiert Lokal fortgeschritten
Histologietyp bei Erstdiagnose	n (%) Urothelkarzinom/Übergangsepithel Urothelkarzinom gemischt Sonstige Unbekannt
Viszerale Metastasen	n (%) Ja Nein
Nur Lymphknotenmetastasen	n (%) Ja Nein
<b>Biomarker</b>	
Nectin-4 IHC-H-Score (Gewebe)	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum
Nectin-4 IHC-H-Kategorie (Gewebe)	n (%) < 150 ≥ 150 bis ≤ 225 > 225 Fehlend
PD-L1 IHC CPS-Score (Gewebe)	n (%) CPS < 10 CPS ≥ 10 Fehlend
<b>Vorherige Prozeduren und systemische Therapien</b>	
Vorherige Prozeduren für die Primärerkrankung	n (%) Ja Nein

Patientencharakteristika	Statistische Maße
<b>Vorherige Prozeduren und systemische Therapien (Fortsetzung)</b>	
Vorherige Operationen / Prozeduren	n (%) Radikale Zystektomie Partielle Zystektomie Transurethrale Resektion des Harnblasentumors Nephroureterektomie Sonstiges
Vorherige Bestrahlung	n (%) Ja Nein
Anzahl vorheriger Therapielinien	n (%) 1 2 ≥ 3
Art der vorherigen PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung	n (%) Nivolumab Pembrolizumab Atezolizumab Avelumab Durvalumab Andere
PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung	n (%) Nur PD-1-Inhibitoren Nur PD-L1-Inhibitoren PD-1- und PD-L1-Inhibitoren Fehlend
Art der vorherigen platinhaltigen Behandlung	n (%) Nur Cisplatin basiert Nur Carboplatin basiert Cisplatin und Carboplatin basiert Fehlend
Quelle: (10) Abkürzungen: BMI: <i>Body-Mass-Index</i> ; CPS: <i>Combined Positive Score</i> ; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; IHC: <i>Immunohistochemie</i> ; n: Anzahl an Patienten mit einem Ereignis; PD-1: <i>Programmed cell Death-1</i> ; PD-L1: <i>Programmed cell Death Ligand-1</i> ; SD: <i>Standardabweichung (standard deviation)</i>	

### Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens im Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin werden in Abschnitt 4.3.1 die nachfolgenden patientenrelevanten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet.

## ***Mortalität***

*Gesamtüberleben (OS, Overall Survival)*

### Operationalisierung

Das OS war in der Studie EV-301 definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglichem Grund. Es wurden alle aufgetretenen Ereignisse bis zum Datenschnitt berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese während der Einnahme oder nach Abbruch der Studienmedikation aufgetreten sind.

### Patientenrelevanz

Das OS ist aufgrund seiner klaren Definition und des Fehlens von methodisch bedingten Unschärfen ein direktes und zuverlässiges Maß zur Darstellung eines Therapieeffekts und damit als valider und patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

## ***Morbidität***

*Progressionsfreies Überleben (PFS1 und PFS2)*

### Operationalisierung

Das PFS1 wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Eintreten einer radiologischen Krankheitsprogression (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST Version 1.1) unter der Studienmedikation gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem was zuerst eintrat.

Das PFS2 wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Auftreten einer Krankheitsprogression nach Initiierung einer neuen Anti-Krebs-Therapie oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat. Sofern eine Krankheitsprogression unter der nachfolgenden Therapie nicht zuverlässig bestimmt werden konnte, wurde das PFS2 als der Beginn einer weiteren Behandlung oder dem Tod, je nachdem was zuerst eintrat, definiert.

Eine Krankheitsprogression war definiert als eine mindestens 20 %-ige Zunahme der Summe der Durchmesser (längste für nicht nodale Läsionen, kurze Achse für nodale Läsionen) der Zielläsionen, wobei als Referenzwert die kleinste Summe der Durchmesser in der Studie (dies schließt die Summe zu Studienbeginn ein, wenn diese die kleinste während dem Studienverlauf ist) herangezogen wurden. Zusätzlich zur relativen Zunahme um 20 %, musste die Summe auch einer absoluten Zunahme von mindestens 5 mm entsprechen. Das Auftreten von einer oder mehreren neuen Läsionen wurde ebenfalls als Krankheitsprogression gewertet.

### Patientenrelevanz

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einem fortgeschrittenen oder metastasiertem Krankheitsstadium, in welchem keine kurativen Therapiemöglichkeiten mehr zur Verfügung stehen. Im Vordergrund der palliativen Therapie steht daher ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands / der Lebensqualität durch eine

Verzögerung der Krankheitsprogression. Die Diagnose eines Harnblasenkarzinoms geht oftmals auch mit mentalen Einschränkungen der Patienten einher, wie z. B. einer Depression oder Angst. Mit schlechter werdender Prognose des UC, nimmt gleichzeitig die psychische Belastung des Patienten zu (11). So ist u. a. auch eine schnelle Krankheitsprogression mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (12, 13). Gleichzeitig bildet die Krankheitsprogression in den Leitlinien ein zentrales Element für die Therapiesteuerung, da der Eintritt einer Krankheitsprogression in der Regel eine Umstellung auf eine neue Behandlung, welche wiederum mit Nebenwirkungen behaftet sein kann, erfordert (14). So ist insbesondere auch der Einfluss der Studienmedikation auf die Krankheitsprogression der nachfolgenden Therapie von Patientenrelevanz, da im vorliegenden Anwendungsgebiet nur eine begrenzte Anzahl an Therapiemöglichkeiten zur Verfügung steht.

Das PFS ist ein aussagekräftiger und relevanter Endpunkt, da ein Progress, je nach Tumorentität und Krankheitsstadium, häufig Monate bis Jahre vor einem Effekt auf das Überleben gemessen werden kann. Das PFS ist somit ein früher Indikator für das Ansprechen des Patienten auf eine Therapie und wird zudem nicht durch den Effekt möglicher Folgetherapien beeinflusst. Aufgrund seiner Definition kommt es zu häufigerem und früherem Auftreten von Ereignissen im Vergleich zum OS und lässt sich daher bereits bei kleineren Patientenpopulationen und kürzerer Studiendauer bestimmen.

Folglich ist der Endpunkt PFS im vorliegenden Anwendungsgebiet und Krankheitsstadium als direkt patientenrelevant zu bewerten. Das PFS wird auch von der EMA als patientenrelevantes Ereignis angesehen: „*Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient*“ (15) und von anderen Behörden ebenfalls als valider Endpunkt bewertet (16). Diese Einschätzung teilt auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) in ihrem Diskussionspapier, welche die Heranziehung des Endpunktes PFS im Rahmen der Nutzenbewertung zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens bekräftigt (17).

### *Ansprechen*

#### Operationalisierung

Die Beurteilung des Therapieansprechens erfolgt anhand der ORR, der Dauer des Ansprechens (DOR) sowie der Krankheitskontrollrate (DCR).

**Gesamtansprechrates (ORR):** Die ORR wurde definiert als Anteil an Patienten mit einem besten Ansprechen (BOR), welches einem bestätigten vollständigen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1, beurteilt durch den Prüfarzt, entsprach.

Ein vollständiges Ansprechen war definiert als das Verschwinden aller Ziel- und nicht-Ziel-Läsionen. Alle pathologischen Lymphknoten mussten eine Reduktion der kurzen Achse auf < 10 mm gegenüber der Messung zu Studienbeginn aufweisen.

Ein partielles Ansprechen war definiert als eine mindestens 30 %-ige Abnahme der Summe der Durchmesser (längste für nicht nodale Läsionen, kurze Achse bei nodalen Läsionen) der Zielläsionen im Vergleich zur Summe der Durchmesser bei Studienbeginn als Referenzwert.

***Dauer des Ansprechens (DOR):*** Die DOR wurde definiert als der Zeitraum vom Datum des ersten durch den Prüfarzt bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechens (was zuerst erfasst wurde) bis zum Datum einer dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod, je nachdem was zuerst eintrat.

Die Definition einer Krankheitsprogression kann dem Endpunkt PFS entnommen werden.

***Krankheitskontrollrate (DCR):*** Die DCR wurde definiert als Anteil an Patienten mit einem BOR eines bestätigten CR oder PR sowie einer stabilen Erkrankung basierend auf RECIST-Kriterien Version 1.1, beurteilt durch den Prüfarzt.

Eine stabile Erkrankung (SD) war definiert als eine weder ausreichend große Abnahme für eine PR noch ausreichend große Zunahme für eine Krankheitsprogression, wobei die kleinste Summe der Durchmesser (Definition siehe Krankheitsprogression und partielles Ansprechen) unter Behandlung als Referenzwert herangezogen wurde.

#### *Patientenrelevanz*

Die Erzielung eines Therapieansprechens oder zumindest die Stabilisierung der Erkrankung stellt eines der primären Therapieziele der Behandlung dar. Das Ausbleiben eines Ansprechens oder einer Stabilisierung resultiert zum einen in einem Therapieversagen und geht zum anderen mit einem direkten Behandlungswechsel einher. Somit stellt es ein unmittelbar relevantes Instrument zur Therapiesteuerung dar, weshalb es als direkt patientenrelevant einzustufen ist (14).

Das Tumoransprechen auf die Therapie sowie DOR und DCR sind in vielen onkologischen Indikationen (auch beim lokal fortgeschrittenen oder mUC) oft mit einem direkten Nutzen für den Patienten verbunden. Dieser kann in der Reduktion oder Stabilisierung der tumorbedingten Symptome liegen. Des Weiteren wird die Stabilisierung des Tumors von Patienten als positiv empfunden (18). Das Ansprechen ist somit als patientenrelevanter Endpunkt zur Beschreibung der (tumorbedingten) Morbidität anzusehen.

#### *Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30*

##### *Operationalisierung*

Zur Bewertung der Symptomatik wurde in der Studie EV-301 der Fragebogen EORTC QLQ-C30 herangezogen.

Der generische Teil des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfasst die Symptomatik anhand der Dimensionen „Fatigue“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerz“, „Atemnot“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“, „Durchfall“ und „Finanzielle Schwierigkeiten“ und besteht

insgesamt aus 30 Fragen, die einer Globalskala (Werte 1–7), den fünf Multi-Item-Funktionsskalen sowie drei Symptomskalen und sechs einzelnen Items zugeordnet werden können (Werte 1–4) (19).

Die Einschätzungen der Patienten können generell mit Hilfe einer Werteskala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) Punkten angegeben werden, mit der Ausnahme der Globalskala, bei welcher mittels einer 7-Punkte-Skala (1 = „sehr schlecht“ bis 7 = „exzellent“) der allgemeine Gesundheitszustand / die Lebensqualität eingeschätzt werden kann. Diese Punktzahlen werden mittels linearer Transformation in eine Skala überführt, die von 0–100 reicht. Während eine hohe Punktzahl im Fragebogen QLQ-C30 sowohl in der Globalskala als auch in den Funktionsskalen mit einer positiven Ausprägung behaftet ist, muss bei den Symptomskalen genau die umgekehrte Interpretationsweise angewendet werden.

Innerhalb des vorliegenden Fragebogens EORTC QLQ-C30 wird laut Osoba et al. aus dem Jahr 1998 eine Veränderung von mindestens 10 Punkten auf der Skala 0–100 auf Patientenebene als klinisch relevant (MID) angesehen. Eine Differenz von 5 bis 10 Punkten wird aus Patientensicht als „gering“, von 10 bis 20 Punkten als „moderat“ und ab 20 Punkte als „sehr groß“ eingestuft (20). Folglich wird für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 die akzeptierte MID von 10 Punkten je Dimension für die Beurteilung herangezogen. Zusätzlich wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse die Robustheit der Ergebnisse auf Basis einer Responderschwelle  $\geq 15$  Punkten, entsprechend 15 % der Skalenspannweite gemäß IQWiG Methodenpapier 6.0, untersucht (8).

### Patientenrelevanz

Die Beurteilung der Symptomatik durch die betroffenen Patienten ist von hoher Bedeutung für die Bewertung eines neuen Arzneimittels, so auch insbesondere im Erkrankungsstadium des mUC. Typisch im metastasierten Stadium sind Symptome, die durch die konsumierende Erkrankung (wie z. B. starker Gewichtsverlust, Schwäche) als Resultat des Auftretens von Metastasen, vorliegen können. Weiterhin kann es auch zu allgemeinen Beeinträchtigungen der Patienten durch die fortgeschrittene Erkrankung, die erhaltene Therapie oder durch die hervorgerufene psychische Reaktion kommen (14). Da die Erkrankung in diesem Stadium nicht mehr kurativ, sondern nur erhaltend behandelt werden kann, sind die Aufrechterhaltung des guten Gesundheitszustandes und die Hinauszögerung der Verschlechterung der Symptomatik wichtige Therapieziele. Die Erhebung der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 ist seitens G-BA als patientenrelevant anerkannt (21).

### EQ-5D VAS

#### Operationalisierung

Bei dem *European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale* (EQ-5D-5L) handelt es sich um ein standardisiertes, krankheitsübergreifendes, patientenrelevantes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes, welches bereits mehrfach in Nutzenbewertungsverfahren herangezogen wurde. Das Messinstrument

besteht aus einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und einer visuellen Analogskala (VAS; *Visual Analogue Scale*). Im ersten Teil beantworten die Patienten Fragen zu den fünf Domänen Beweglichkeit / Mobilität, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen / körperliche Beschwerden und Angst / Niedergeschlagenheit, welche jeweils anhand einer 5-Punkteskala („kein Problem“, „leichtes Problem“, „moderates Problem“, „schwerwiegendes Problem“, „ernsthaftes Problem“) bewertet werden. Im zweiten Teil quantifizieren die Patienten ihren generellen Gesundheitszustand anhand einer VAS, welche von 0 bis 100 (0 = schlechtester vorstellbarer Zustand, 100 = bester vorstellbarer Zustand) reicht (22).

Für die Studie EV-301 wurde nur die EQ-5D VAS und nicht der EQ-5D-Index, welcher als Nutzwert und nicht als Lebensqualitätsendpunkt zu interpretieren ist, als patientenrelevanter Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen. Für die EQ-5D VAS liegt eine MID zur Einschätzung der klinischen Relevanz vor. Diese beträgt, je nach Verfahren (ankerbasiert bzw. distributionsbasiert), in der Validierungsstudie von Pickard et al. aus dem Jahr 2007 7 Millimeter (mm) oder 10 mm (23). Der Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde einschließlich der MIDs von 7 bzw. 10 mm in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren seitens des G-BA akzeptiert (21). Folglich wird die Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS anhand beider MIDs (7 und 10 mm) beurteilt und dargestellt. Zusätzlich wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse die Robustheit der Ergebnisse auf Basis einer Responderschwelle  $\geq 15$  Punkten, entsprechend 15 % der Skalenspannweite gemäß IQWiG Methodenpapier 6.0, untersucht (8).

#### Patientenrelevanz

Die Erhebung des Gesundheitszustandes mittels EQ-5D VAS ist seitens G-BA als patientenrelevant anerkannt (21).

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### *EORTC QLQ-C30*

#### Operationalisierung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie EV-301 wurde anhand des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Eine Beschreibung des Fragebogens findet sich unter dem Endpunkt „Symptomatik“.

Der krankheitsspezifische Fragebogen (EORTC QLQ-C30) erfasst die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des „Globalen Gesundheitsstatus“, der „Körperlichen Funktion“, „Rollenfunktion“, „Kognitiven Funktion“, „Emotionalen Funktion“ und „Sozialen Funktion“.

Innerhalb des vorliegenden Fragebogens EORTC QLQ-C30 wird laut Osoba et al. aus dem Jahr 1998 eine Veränderung von mindestens 10 Punkten auf der Skala 0–100 auf Patientenebene als klinisch relevant (MID) angesehen. Eine Differenz von 5 bis 10 Punkten wird aus Patientensicht als „gering“, von 10 bis 20 Punkten als „moderat“ und ab 20 Punkte als

„sehr groß“ eingestuft (20). Folglich wird für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 die akzeptierte MID von 10 Punkten je Dimension für die Beurteilung herangezogen. Zusätzlich wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse die Robustheit der Ergebnisse auf Basis einer Responderschwelle  $\geq 15$  Punkten, entsprechend 15 % der Skalenspannweite gemäß IQWiG Methodenpapier 6.0, untersucht (8).

### Patientenrelevanz

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 ist seitens G-BA als patientenrelevant anerkannt (21).

## **Sicherheit**

### Operationalisierung

Behandlungsbedingte UE wurden in der Studie EV-301 unter der Behandlung + 30 Tage (+ 7 Tage) erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden darüber hinaus auch UE einbezogen, die nach den 30 Tagen (+ 7 Tagen) im Verlauf der Studie erfasst wurden. Zur Kodierung der UE wurde für den 1. Datenschnitt das *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 23.0 sowie für den 2. Datenschnitt die MedDRA Version 24.0 herangezogen. Die Beurteilung der Schwere der UE basierte auf dem *National Cancer Institute* (NCI) CTCAE Version 4.03. Die definierten unerwünschten Ereignisse „infusionsbedingte Reaktionen“, „Augenerkrankungen“, „Hautreaktionen“, „Hyperglykämie“ und „periphere Neuropathie“ wurden als UE von besonderem Interesse für Enfortumab Vedotin berücksichtigt. Diese Kategorien sind Sicherheitsrisiken, die auf Beobachtungen aus der routinemäßigen Analyse von Sicherheitsdaten von Enfortumab Vedotin in laufenden klinischen Studien zurückgeführt werden können. Eine detaillierte Operationalisierung der jeweiligen Bestandteile der nachfolgend aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte zur „Sicherheit“ findet sich im Abschnitt 4.3.1.3.1.4:

- UE inkl. SOC / PT
- Nicht-schwere (CTCAE < Grad 3) UE
- Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE inkl. SOC / PT
- SUE inkl. SOC / PT
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE inkl. SOC / PT
- UE BI („infusionsbedingte Reaktionen“, „Augenerkrankungen“, „Hautreaktionen“, „Hyperglykämie“ und „periphere Neuropathie“)

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz zu den Sicherheitsendpunkten ist damit begründet, dass unerwünschte Wirkungen einen individuell wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schaden für den Patienten darstellen, der zu Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führt oder führen kann (8). Weiterhin können UE eine direkte Übertragung der Morbidität, wie z. B. Beschwerden, Komplikationen oder den Progress der Grunderkrankung darstellen.

**Auswertungsmethodik*****Auswertungspopulationen****Studienpopulation*

- Full-Analysis-Set (FAS): Das FAS war definiert als alle randomisierten Patienten und entspricht der ITT Population. Die Patienten werden auf Basis der randomisierten Behandlung gemäß dem *Intention-to-treat*-Prinzip analysiert. Das FAS stellt das primäre Analyseset für die Wirksamkeitsanalysen, mit Ausnahme von Wirksamkeitsanalysen zu Ansprechraten, dar.
- Response-Evaluable-Set (RES): Das RES war definiert als alle Patienten im FAS, die zu Studienbeginn eine messbare Erkrankung (gemäß RECIST Version 1.1) nach Einschätzung des Prüfarztes aufwiesen. Die RES wird für die Wirksamkeitsanalysen zu den Ansprechraten (z. B. ORR und DCR) herangezogen. Die Patienten werden gemäß ihrer randomisierten Behandlung analysiert.
- Safety-Analysis-Set (SAF): Das SAF war definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und liegt den Auswertungen der Sicherheitsanalysen zugrunde. Die Patienten werden auf Basis der tatsächlich erhaltenen Behandlung gemäß dem *as-treated*-Prinzip analysiert.

Eine Übersicht über die Anzahl an Patienten je Analyseset findet sich in Tabelle 4-7.

Tabelle 4-7: Anzahl an Patienten je Analyseset in der Studienpopulation

Analyseset	Enfortumab Vedotin	Vergleichstherapie
FAS	301 (100,0 %)	307 (100,0 %)
RES	288 (95,7 %)	296 (96,4 %)
SAF	296 (98,3 %)	291 (94,8 %)

Abkürzungen: FAS: *Full-Analysis-Set*; RES: *Response-Evaluable-Set*; SAF: *Safety-Analysis-Set*.

### ***Datenschnitte***

Für die Studie EV-301 liegen insgesamt zwei Datenschnitte vor. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (1. Datenschnitt vom 15.07.2020) waren 299 OS-Ereignisse eingetreten. Der Sponsor wurde durch das IDMC informiert, dass die Wirksamkeitsgrenzen für das OS überschritten wurden und die primäre OS-Analyse mit dem 1. Datenschnitt zum 15.07.2020 durchgeführt. Nach Durchführung der primären OS-Analyse wurde den Patienten aus dem Kontrollarm ein *Cross-over* in den Enfortumab Vedotin-Behandlungsarm ermöglicht. Auf Anfrage nach einem Update der Daten durch die Schweizer Zulassungsbehörde Swissmedic wurde der im Analyseplan prädefinierte 2. Datenschnitt (primärer Datenschnitt zum Gesamtüberleben nach 439 OS-Ereignissen gemäß statistischem Analyseplan) zum 30.07.2021 noch durchgeführt. Für den 2. Datenschnitt liegen ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben, dem PFS1 und der Sicherheit vor. Der 2. Datenschnitt wurde ebenfalls bei der EMA im Zulassungsverfahren noch zusätzlich eingereicht (1).

### ***Auswertungen der Endpunkte***

Die Ergebnisse zu den in der Studie berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden für die jeweiligen Behandlungsarme beschrieben und verglichen. Alle patientenrelevanten Endpunkte wurden aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen auf Basis von Ereigniszeitanalysen (*Time-to-event* Analysen) ausgewertet.

#### *Ereigniszeitanalysen*

*Time-to-event* Variablen wurden anhand der medianen Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses und der HR einschließlich 95 %-KI und p-Wert sowie mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Berechnung der „Zeit bis zum ersten Ereignis“ basierte auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell

- *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) (0 vs. 1)
- Region (Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige)
- Lebermetastasen bei Randomisierung (ja vs. nein)

mit der Behandlung als einziger Kovariate. Der zugehörige p-Wert basiert auf einem stratifizierten log-rank Test.

#### *MMRM-Modell*

Für kontinuierliche Variablen wurden LS-MD mittels eines MMRM geschätzt. Das Modell beinhaltet als fixe Effekte den Behandlungsarm, den Wert zu Studienbeginn, die geplante Visite sowie die geplante Visite\*den Wert zu Studienbeginn und geplante Visite\*Behandlungsarm. Die geplante Visite wurde als Messwiederholung behandelt. Weiterhin beinhaltet die Hauptanalyse fixe Effekte für die Region, Lebermetastasen und den ECOG PS gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt bei Randomisierung. Im MMRM-Modell wurden alle Visiten bis einschließlich Woche 24 berücksichtigt. Ein statistisch signifikanter Unterschied auf Basis

des MMRM-Modells wurde als klinisch relevant eingestuft, sofern das Konfidenzintervall zum Hedges'g vollständig unterhalb bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von  $\pm 0,2$  lag (8).

#### *Dichotome Analyse*

Für dichotome Endpunkte wurde das RR, die OR und die ARR inkl. der zugehörigen 95 %-KI sowie der p-Werte dargestellt. Das RR, die OR und die ARR basieren auf einer Binomialregression (SAS PROC GENMOD) mit dem Behandlungsarm als fixem Effekt sowie dem ECOG PS, der Region und dem Vorliegen von Lebermetastasen bei Studienbeginn als Kovariaten.

#### *Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens*

Die Einordnung in die Nutzenkategorien sowie die Ableitung des Zusatznutzens erfolgte unter Berücksichtigung folgender Bewertungsschemata:

- Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (24)
- IQWiG Methodenpapier 6.0 (Tabelle 15: Inferenzstatistische Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße) (8)

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7, 5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

---

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Durchführung von Meta-Analysen war im vorliegenden Dossier nicht möglich, da mit der Studie EV-301 nur eine relevante RCT im Anwendungsgebiet vorlag.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Folgende Angaben zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen werden im Studienbericht der Studie EV-301 zum 1. Datenschnitt gemacht, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen:

#### Gesamtüberleben (OS)

1. Auswertung anhand eines unstratifizierten log-rank Testes
2. Folgende Sensitivitätsanalysen waren geplant, um den Einfluss der Behandlungswechsel (zu allen Anti-Krebs-Therapien) auf das OS zu untersuchen:
  - *Rank-preserving structural failure time (RPSFT)* Methode zur Beurteilung des Einflusses bei Patienten im Kontrollarm, die Enfortumab Vedotin als nachfolgende Behandlung erhalten haben. Die Überlebenszeit der Patienten wurde so rekonstruiert, als hätten sie nie Enfortumab Vedotin erhalten.
  - *Inverse probability of censoring weights (IPCW)* Methode: Patienten, die eine nachfolgende Therapie erhalten haben, wurden zum Zeitpunkt der nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie zensiert. Jedoch wurden die Patienten

gemäß ihrer Wahrscheinlichkeit eine nachfolgende Anti-Krebs-Therapie zu erhalten gewichtet.

3. Ad hoc Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der tatsächlichen Stratifizierungsfaktoren, um etwaige nicht übereinstimmende Stratifizierungsfaktoren zu berücksichtigen.

### **Progressionsfreies Überleben (PFS1)**

1. Auswertung anhand eines unstratifizierten log-rank Tests
2. Auswertung des Endpunktes ohne Zensierung der Krankheitsprogressions- oder Todesereignisse bei Patienten, welche nach mindestens zwei aufeinander fehlenden Visiten zur Tumorbeurteilung aufgetreten sind.

### **Gesamtansprechrage**

1. Vergleich der Gesamtansprechrage unabhängig von der Bestätigung des Ereignisses durch den Prüfarzt

### **Krankheitskontrollrate**

1. Vergleich der Gesamtansprechrage unabhängig von der Bestätigung des Ereignisses durch den Prüfarzt

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden darüber hinaus für alle Fragebögen (EQ-5D VAS und EORTC QLQ-C30) Auswertungen auf Basis einer Responderschwelle  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite gemäß IQWiG Methodenpapier 6.0 post hoc als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.6).

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

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

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, welche die Effekte beeinflussen könnten, untersucht. Effektmodifikatoren konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale), Stratifizierungsfaktoren oder Spezifika der Behandlungen oder der Komedikation sein. Das Ziel dieser Analysen besteht darin, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichen Merkmalen und unterschiedlicher Behandlung aufzudecken.

In der Studie EV-301 wurden die in Tabelle 4-8 aufgeführten potenziellen Effektmodifikatoren a priori für das Gesamtüberleben, das PFS1 sowie die Gesamtansprechrates definiert und untersucht. Für die übrigen Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen die a priori definierten Kategorisierungen bzw. Schwellenwerte herangezogen und über alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte komplettiert.

Tabelle 4-8: A priori definierte Subgruppenanalysen in der Studie EV-301

Subgruppenmerkmal	Ausprägung
Alter-1	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre
Alter-2	< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre
Geschlecht	Männlich, weiblich
Region	Vereinigte Staaten, Westeuropa, Sonstige
Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor Behandlung	Responder, non-Responder
ECOG PS	0, 1
Lebermetastasen	Ja, nein
Primäre Tumorlokalisation	Oberer Trakt (Nierenbecken oder Harnleiter), Blase/andere (einschließlich Harnröhre, Blase und andere)
Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	1– 2 Therapielinien; ≥ 3 Therapielinien
Vorausgewählte Chemotherapie für den Kontrollarm gemäß Prüfarzt	Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin
Quelle: (25)	
Abkürzungen: ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; PD-I: <i>Programmed cell Death-1</i> ; PD-L1: <i>Programmed cell Death Ligand-1</i> .	

## Charakterisierung der Trennwerte

### *Alter*

In der Studie EV-301 waren zwei Altersunterteilungen (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre und < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) a priori im Studienbericht definiert worden. Die Altersunterteilung orientiert sich am mittleren Erkrankungsalter im Anwendungsgebiet, welches im Jahr 2017 gemäß Robert Koch-Institut bei 77 Jahren für Frauen und 74 Jahren für Männer lag (26). Basierend auf dem mittleren Erkrankungsalter erscheint die Altersunterteilung < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre medizinisch sinnvoller, jedoch werden im Folgenden beide a priori definierten Unterteilungen herangezogen. Da im Studienbericht nicht für alle Endpunkte Subgruppenanalysen zum Alter vorliegen, werden diese im vorliegenden Dossier über alle berichteten Endpunkte komplettiert.

### ***ECOG Performance Status***

Die Krankheitsschwere wird im vorliegenden Anwendungsgebiet über den ECOG PS abgebildet. Bedingt durch den Studieneinschluss von Patienten mit einem ECOG PS von 0 und 1, ist eine Unterteilung ausschließlich in die Subgruppenmerkmale 0 vs. 1 möglich. Folglich wurde die a priori definierte Einteilung herangezogen und über alle Endpunkte komplettiert.

### **Methodik der Subgruppenanalysen**

Für die Subgruppenauswertung der *Time-to-event* Endpunkte erfolgte eine Regressionsanalyse mittels eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard Models*. Der p-Wert basierte auf einem unstratifizierten log-rank Test. Der Berechnung des Interaktions-p-Wertes lag ein unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell je Subgruppenanalyse mit der Behandlung und der Subgruppenvariablen und deren Interaktionseffekt als Kovariate zugrunde. Grafisch wurden die Auswertungen zudem durch Kaplan-Meier-Kurven ergänzt.

Für Subgruppenanalysen der kontinuierlichen Endpunkte kam ein MMRM-Modell unter Einbeziehung der gleichen Variablen wie auf Hauptebene zum Einsatz. Der Interaktions-p-Wert wurde berechnet, indem im Modell für die Subgruppe und die Interaktion aus Subgruppe\*Behandlung adjustiert wurde.

Für das RR, die OR sowie die ARR liegt dasselbe Modell der Hauptebene unter Berücksichtigung der Subgruppenvariable zugrunde.

Im Zuge der Subgruppenanalysen wurden mögliche Effektmodifikationen bezüglich der Effektschätzer mit Hilfe des Interaktions-p-Wertes untersucht und tabellarisch dargestellt. Bei Vorliegen einer signifikanten Interaktion ( $p < 0,05$ ) wurden die Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen separat berichtet und beschrieben. Die Quantifizierung der Unterschiede zwischen den Behandlungen in jeder Subgruppe erfolgte für Ereigniszeitanalysen anhand des HR einschließlich 95 %-KI und p-Wert sowie für binäre Endpunkte über die Effektschätzer RR, OR und ARR mit den dazugehörigen 95 %-KI und den p-Werten. Für kontinuierliche Endpunkte wurden die *LS-Mean* mit den dazugehörigen 95 %-KI und p-Werten geschätzt. Eine Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand des Hedges' g einschließlich 95 %-KI.

Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, sofern die Subgruppen jeweils weniger als 10 Patienten umfassten oder im Rahmen von binären Analysen in keiner Subgruppe mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Entsprechende Subgruppenanalysen wurden in der Interaktionstabelle mit n. d. (nicht durchgeführt) ausgewiesen.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

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

<sup>8</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDs_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

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

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> 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.

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

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

Nicht zutreffend.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
EV-301 (7465-CL-0301)	ja	ja	laufend	Beginn: 27.06.2018 1. Datenschnitt: 15.07.2020 2. Datenschnitt: 30.07.2021	Interventionsarm: Enfortumab Vedotin Vergleichsarm: Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Angaben in Tabelle 4-9 geben den Stand zum 05.04.2022 wieder.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

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

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

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

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

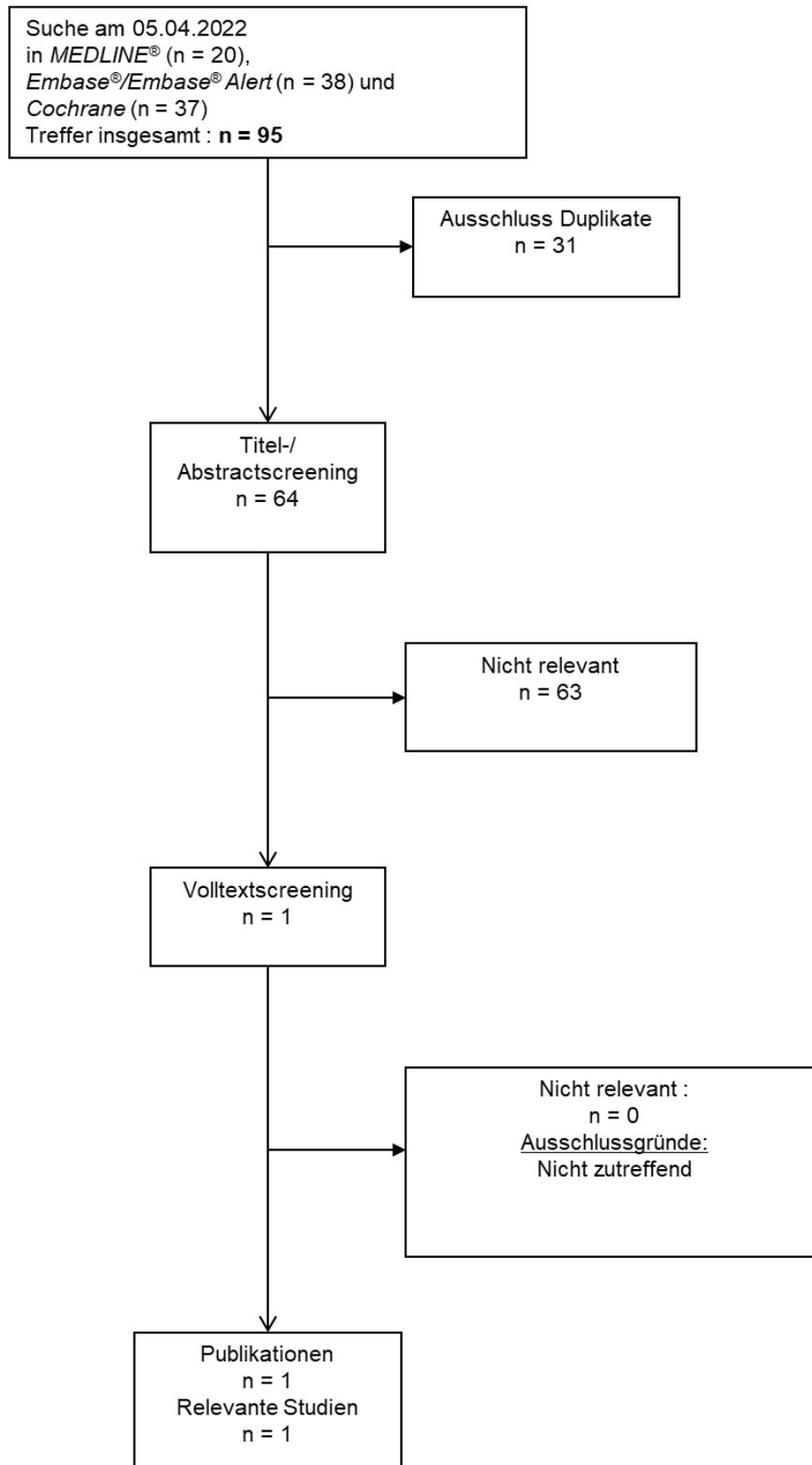


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 05.04.2022 in den Datenbanken *MEDLINE*<sup>®</sup>, *EMBASE*<sup>®</sup> und *Cochrane* durchgeführt und ergab 95 relevante Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (31) sowie der Selektion entsprechend der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract (64), wurde insgesamt eine Publikation im Volltext gesichtet und als relevant bewertet.

**Relevante Studie EV-301**

Powles, T., Rosenberg, J. E., Sonpavde, G. P., Lortol, Y., Duran, I. et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384(12): 1125-1135 (27).

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-11: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
EV-301	<b>ClinicalTrials.gov:</b> NCT03474107 (28)  <b>EU Clinical Trials Register:</b> 2017-003344-21 (29)  <b>ICTRP Search Portal:</b> EUCTR2017-003344-21-DE (30) NCT03474107 (31)  <b>AMIce:</b> EUCTR 2017-003344-21 (32)	ja	ja	laufend (Ergebnisse liegen bereits vor)
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-11 geben den Stand zum 05.04.2022 wieder.

**4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA**

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
EV-301	Keine relevanten Ergebnisse identifiziert.	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-12 geben den Stand zum 05.04.2022 wieder.

**4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
EV-301	ja	ja	nein	ja (10)	<b>ClinicalTrials.gov:</b> NCT03474107 (28)  <b>EU Clinical Trials Register:</b> 2017-003344-21 (29)  <b>ICTRP Search Portal:</b> EUCTR2017-003344-21-DE (30) NCT03474107 (31)  <b>AMIce:</b> EUCTR 2017-003344-21 (32)	ja (27)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

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

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
EV-301	RCT, <i>Open-Label</i> , parallel, multi-zentrisch, multinational, Phase-III-Studie	Erwachsene Patienten mit lokal fort-geschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, welche eine vorherige platinhaltige Therapie erhalten und während oder nach der Behandlung mit einem PD(L)1-Inhibitor eine Krankheits-progression oder Rezidiv erfahren haben.	Insgesamt wurden 608 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert. 1. Enfortumab Vedotin (N = 301) 2. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) (N = 307)	06/2018 – laufend (geplantes Studienende gemäß <i>clinicaltrials.gov</i> : 02/2022) 1. Datenschnitt: 15.07.2020 2. Datenschnitt: 30.07.2021 <i>Screening:</i> -28 Tage bis -1 Tag vor Studienbeginn <i>Behandlung:</i> Die Behandlung mit der Studien-medikation erfolgte bis zur radio-logischen Krankheitsprogression beurteilt durch den Prüfarzt, dem Eintreten weiterer Kriterien für einen Behandlungsabbruch oder dem Studienende, je nachdem, was zuerst eintrat. <i>Sicherheitsnachbeobachtung:</i> 30 Tage (+ 7 Tage) nach der Einnahme der letzten Studienmedikation erfolgte eine Sicherheitsnachbeobachtung. Die Visite musste vor Beginn einer nachfolgenden Therapie abgeschlossen sein. <i>Nachbeobachtung nach der Behandlung:</i> Patienten, die die Studienmedikation vor dem Auftreten einer Krankheits-	27/06/2018 – laufend Die Studie wird in 19 Ländern und an 158 Studienzentren durchgeführt. (Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Portugal, Korea, Russland, Spanien, Schweiz, Taiwan, Großbritannien und Vereinigte Staaten)	<b>Primärer Endpunkt:</b> Gesamtüberleben (OS) <b>Sekundäre Endpunkte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressions-freies Überleben (PFS1)</li> <li>• Gesamtansprech-rate (ORR)</li> <li>• Dauer des Ansprechens (DOR)</li> <li>• Krankheits-kontrollrate (DCR)</li> <li>• Lebensqualität/ PRO (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L)</li> <li>• Sicherheit</li> </ul> <b>Explorativer Endpunkt:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressions-freies Überleben (PFS2)</li> </ul>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				<p>progression abgebrochen haben, werden bis zur Dokumentation dieser (PFS1) alle 56 Tage (± 7 Tage) im Rahmen des <i>post-treatment</i> Follow-up (FU) bildgebenden Verfahren unterzogen oder der Patient begann eine andere Anti-Krebs-Therapie, je nachdem, was früher eintrat.</p> <p><i>Langzeitnachbeobachtung</i> Nach dem PFS1 traten die Patienten in die Langzeitnachbeobachtung ein und sollten gemäß den institutionellen Richtlinien (mindestens jedoch ≤ 3 Monate) hinsichtlich des Überlebens- sowie des Progressions-status unter nachfolgender Therapie (PFS2) beobachtet werden.</p> <p>Die Langzeitnachbeobachtung dauerte bis zur Dokumentation des PFS2 oder dem Beginn einer neuen Behandlung, je nachdem, was früher eintrat, an.</p> <p><i>Überlebensnachbeobachtung:</i> Nach Dokumentation des PFS2 wurden die Patienten alle 3 Monate hinsichtlich des Überlebensstatus bis zum Tod, <i>Lost to Follow-up</i>, Rück-nahme der Einwilligung oder Abbruch der Studie durch den Sponsor beobachtet.</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biomarker (z. B. Nectin-4)</li> <li>• Pharmakokinetik</li> <li>• Antithera- peutische Antikörper</li> <li>• Gesundheits- ressourcen</li> </ul>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				<p><u>Cross-over-Extension (COE)</u></p> <p>Nachdem die Wirksamkeitsgrenze zum OS im Rahmen der Interimsanalyse überschritten wurden, wurde das Protokoll dahingehend geändert, dass Patienten aus dem Chemotherapie-Arm in den Enfortumab-Vedotin-Arm wechseln durften.</p> <p>Für einen Cross-over geeignet waren Patienten des Kontrollarmes, die zum Zeitpunkt der COE entweder noch unter Studienbehandlung waren oder die Studienbehandlung aufgrund von Intoleranz, UE sowie Krankheitsprogression abgebrochen haben, noch keine neue systemische Anti-Krebs-Behandlung begonnen haben und weiterhin an der <i>Follow-Up</i>-Phase der Studie teilnahmen. Die COE beinhaltet die Erhebung des Überlebensstatus, einer Krankheitsprogression, einer neuen Anti-Krebs-Behandlung, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Sicherheit, einschließlich der UE, Begleitmedikationen, klinische Laboruntersuchungen, kurze körperliche Untersuchungen, EKG-Untersuchungen und Vitalparameter. Die Behandlung mit Enfortumab Vedotin im Rahmen der COE wurde beim Eintritt einer</p>		

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				<p>Krankheitsprogression und / oder, wenn die Kriterien für einen Abbruch der Studienmedikation erfüllt waren, abgebrochen. Patienten des Kontrollarms, die nicht an der COE teilnahmen setzten das Follow-Up gemäß Protokoll fort</p> <p><i>Sicherheitsnachbeobachtung:</i> 30 Tage (+ 7 Tage) nach der Einnahme der letzten Studienmedikation erfolgte eine Sicherheitsnachbeobachtung. Die Visite musste vor Beginn einer nachfolgenden Therapie abgeschlossen sein.</p> <p><i>Langzeitnachbeobachtung</i> Nach dem Abbruch der Behandlung mit Enfortumab Vedotin aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression traten die Patienten in die Langzeitnachbeobachtung ein und sollten gemäß den institutionellen Richtlinien (mindestens jedoch ≤ 3 Monate) hinsichtlich des Überlebens- sowie des Progressionsstatus unter nachfolgender Therapie (PFS2) beobachtet werden. Die Langzeitnachbeobachtung dauerte bis zur Dokumentation des PFS2 oder dem Beginn einer neuen Behandlung, je nachdem, was früher eintrat, an.</p>		

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				<p><i>Überlebensnachbeobachtung:</i> Nach Dokumentation des PFS2 wurden die Patienten alle 3 Monate hinsichtlich des Überlebensstatus bis zum Tod, <i>Lost to Follow-up</i>, Rücknahme der Einwilligung oder Abbruch der Studie durch den Sponsor beobachtet.</p>		
<p>Abkürzungen: DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); EQ-5D-5L: <i>European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale</i>; FU: <i>Follow-Up</i>; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in die Analyse; PD-1: <i>Programmed cell Death-1</i>; PD-L1: <i>Programmed cell Death Ligand-1</i>; PFS1/2: Progressionsfreies Überleben 1/2; ORR: Gesamtansprechrte; PRO: <i>Patient-Reported Outcome</i>; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i>.</p>						

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

Studie	Enfortumab Vedotin	Kontrollarm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
EV-301	<p>Enfortumab Vedotin wurde als intravenöse Infusion über ca. 30 Minuten in einer Dosierung von 1,25 mg/kg an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 28-tägigen Zyklus verabreicht.</p> <p>Patienten mit einem Körpergewicht &gt; 100 kg wurden mit einem Körpergewicht von 100 kg berechnet. Die erlaubte Maximaldosis betrug 125 mg.</p> <p><u>Nach dem</u> <u>1. Datenschnitt vom</u> <u>15.07.2020:</u> Wechsel der geeigneten Patienten aus dem Chemotherapie-Arm in den Enfortumab Vedotin-Behandlungsarm erlaubt. Dosierung erfolgte analog der obigen Angabe.</p>	<p>Chemotherapie als intravenöse Infusion an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (Infusionsdauer über 3 Stunden),</li> <li>• Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (Infusionsdauer über 1 Stunde) oder</li> <li>• Vinflunin 320 mg/m<sup>2</sup> (Infusionsdauer über 20 Minuten)</li> </ul>	<p><b>Prämedikationen im Kontrollarm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dexamethason 20 mg oral (12 und 6 Stunden vor der Paclitaxel-Gabe),</li> <li>○ Diphenhydramin (oder dessen Äquivalent) 50 mg intravenös 30-60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe</li> <li>○ Cimetidin (300 mg) oder Ranitidin (50 mg) intravenös 30-60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe.</li> <li>○ Das geeignete Prämedikationsschema kann vom Prüfarzt festgelegt werden.</li> </ul> </li> <li>• Docetaxel: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kortikosteroide, wie z. B. Dexamethason 16 mg/Tag oral (z. B. 8 mg zweimal täglich) für 3 Tage</li> <li>○ Das geeignete Prämedikationsschema kann vom Prüfarzt festgelegt werden.</li> </ul> </li> </ul> <p>Sofern der Prüfarzt eine der nachfolgenden Medikationen hinsichtlich einer angemessenen medizinischen Betreuung als notwendig erachtete, musste dem Studienteilnehmer die Verabreichung der Studienmedikation untersagt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anderes Prüfpräparat</li> <li>• Chemotherapie oder andere Medikationen gegen die Antitumor-Aktivität (ausgenommen sind Patienten mit Vorgeschichte einer endokrinen Therapie zur Behandlung des adjuvanten Brustkrebses oder Wirkstoffe zur Behandlung von Knochenmetastasen [z. B. Bisphosphonate oder RANKL])</li> <li>• Bestrahlung (eine Bestrahlung von symptomatischen singulären Läsionen oder dem Knochen können</li> </ul>

Studie	Enfortumab Vedotin	Kontrollarm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<p>in Ausnahmefällen nach Rücksprache mit dem Sponsor erlaubt werden)</p> <p><b>Enfortumab Vedotin-Patienten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die gleichzeitig einen starken CYP3A4-Inhibitor oder P-gp-Inhibitor erhalten, mussten eng in Bezug auf unerwünschte Ereignisse bewacht werden.</li> </ul> <p><b>Vinflunin-Patienten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden</li> <li>• QT/QTc-Intervall verlängernde Wirkstoffe sollten vermieden werden</li> </ul> <p><b>Paclitaxel-Patienten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorsicht war geboten, wenn Paclitaxel mit starken Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 und CYP2C8 verabreicht wurde.</li> </ul> <p><b>Docetaxel-Patienten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die CYP3A4 stark inhibieren oder induzieren, sollten aufgrund der Beeinflussung der Exposition gegenüber Docetaxel vermieden werden.</li> </ul>
<p>Quelle: (10) Abkürzungen: CYP2C8: Cytochrom P450 2C8; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; P-gp: P-Glykoprotein; RANKL: <i>Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand</i>.</p>			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientencharakteristika	Enfortumab Vedotin	Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
<b>Demographische Charakteristika</b>		
Geschlecht, n (%)	N = 301	N = 307
Männlich	238 (79,1)	232 (75,6)
Weiblich	63 (20,9)	75 (24,4)
Alter (Jahre)	N = 301	N = 307
Mittelwert (SD)	66,5 (9,11)	66,8 (9,93)
Median	68,0	68,0
Minimum	34,0	30,0
Maximum	85,0	88,0
Alterskategorie, n (%)	N = 301	N = 307
< 65 Jahre	108 (35,9)	111 (36,2)
≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre	141 (46,8)	128 (41,7)
≥ 75 Jahre	52 (17,3)	68 (22,1)
Ethnische Herkunft, n (%)	N = 301	N = 307
Weiß	159 (52,8)	155 (50,5)
Schwarz (oder Afroamerikaner)	2 (0,7)	2 (0,7)
Asiatisch	97 (32,2)	103 (33,6)
Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner	0 (0)	1 (0,3)
Unbekannt	43 (14,3)	46 (15,0)
Gewicht (kg)	N = 301	N = 307
Mittelwert (SD)	74,51 (16,753)	73,25 (15,903)
Median	74,20	72,20
Minimum	40,0	37,3
Maximum	146,5	148,3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	N = 301	N = 307
Mittelwert (SD)	25,68 (4,490)	25,56 (4,858)
Median	25,41	25,05
Minimum	15,9	14,5
Maximum	43,0	47,9
BMI-Kategorie (kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	N = 301	N = 307
< 18,5	12 (4,0)	15 (4,9)
≥ 18,5 bis <25	123 (40,9)	136 (44,3)
≥ 25 bis <30	123 (40,9)	107 (34,9)
≥ 30	43 (14,3)	48 (15,6)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (0,3)
Nierenfunktion, n (%)	N = 301	N = 307
Normal (≥ 90 ml/min)	48 (15,9)	53 (17,3)
Leicht eingeschränkt (≥ 60 bis < 90 ml/min)	107 (35,5)	110 (35,8)
Moderat eingeschränkt (≥ 30 bis < 60 ml/min)	136 (45,2)	139 (45,3)
Schwer eingeschränkt (≥ 15 bis < 30 ml/min)	4 (1,3)	5 (1,6)
Fehlend	6 (2,0)	0 (0,0)

Patientencharakteristika	Enfortumab Vedotin	Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
<b>Demographische Charakteristika (Fortsetzung)</b>		
Region, n (%)	N = 301	N = 307
Westeuropa	126 (41,9)	129 (42,0)
Vereinigte Staaten	43 (14,3)	44 (14,3)
Sonstige	132 (43,9)	134 (43,6)
<b>Medizinische Vorgeschichte</b>		
ECOG PS, n (%)	N = 301	N = 307
Status 0	120 (39,9)	124 (40,4)
Status 1	181 (60,1)	183 (59,6)
Lebermetastasen, n (%)	N = 301	N = 307
Ja	93 (30,9)	95 (30,9)
Nein	208 (69,1)	212 (69,1)
Primärer Krankheitsursprung, n (%)	N = 301	N = 307
Oberer Trakt	98 (32,6)	107 (34,9)
Blase/Andere	203 (67,4)	200 (65,1)
Gegenwärtiges Krankheitsausmaß, n (%)	N = 301	N = 307
Metastasiert	290 (96,3)	289 (94,1)
Lokal fortgeschritten	11 (3,7)	18 (5,9)
Histologietyp bei Erstdiagnose, n (%)	N = 301	N = 307
Urothelkarzinom/Übergangsepithel	229 (76,1)	230 (74,9)
Urothelkarzinom gemischt	45 (15,0)	42 (13,7)
Sonstige	27 (9,0)	33 (10,7)
Unbekannt	0 (0,0)	2 (0,7)
Viszerale Metastasen, n (%)	N = 301	N = 306
Ja	234 (77,7)	250 (81,7)
Nein	67 (22,3)	56 (18,3)
Nur Lymphknotenmetastasen, n (%)	N = 301	N = 306
Ja	34 (11,3)	28 (9,2)
Nein	267 (88,7)	278 (90,8)
<b>Biomarker</b>		
Nectin-4 IHC-H-Score (Gewebe), 1. Datenschnitt	N = 271	N = 256
Mittelwert (SD)	222,8 (84,61)	234,8 (75,22)
Median	250,0	270,0
Minimum	0,0	0,0
Maximum	300,0	300,0
Nectin-4 IHC-H-Score (Gewebe), 2. Datenschnitt	N = 274	N = 268
Mittelwert (SD)	223,3 (84,33)	235,2 (74,66)
Median	250,0	270,0
Minimum	0,0	0,0
Maximum	300,0	300,0

Patientencharakteristika	Enfortumab Vedotin	Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
<b>Biomarker (Fortsetzung)</b>		
Nectin-4 IHC-H-Kategorie (Gewebe), n (%); 1. Datenschnitt	N = 301	N = 307
< 150	47 (15,6)	36 (11,7)
≥ 150 bis ≤ 225	66 (21,9)	57 (18,6)
> 225	158 (52,5)	163 (53,1)
Fehlend	30 (10,0)	51 (16,6)
Nectin-4 IHC-H-Kategorie (Gewebe), n (%); 2. Datenschnitt	N = 301	N = 307
< 150	47 (15,6)	38 (12,4)
≥ 150 bis ≤ 225	66 (21,9)	59 (19,2)
> 225	161 (53,5)	171 (55,7)
Fehlend	27 (9,0)	39 (12,7)
PD-L1 IHC CPS-Score (Gewebe), n (%)	N = 301	N = 307
CPS < 10	180 (59,8)	170 (55,4)
CPS ≥ 10	74 (24,6)	73 (23,8)
Fehlend	47 (15,6)	64 (20,8)
<b>Vorherige Prozeduren und systemische Therapien</b>		
Vorherige Prozeduren für die Primärerkrankung, n (%)	N = 301	N = 307
Ja	277 (92,0)	284 (92,5)
Nein	24 (8,0)	23 (7,5)
Vorherige Operationen / Prozeduren, n (%) (Mehrfachnennung möglich)	N = 301	N = 307
Radikale Zystektomie	74 (24,6)	75 (24,4)
Partielle Zystektomie	15 (5,0)	11 (3,6)
Transurethrale Resektion des Harnblasentumors	155 (51,5)	163 (53,1)
Nephroureterektomie	65 (21,6)	73 (23,8)
Sonstiges	131 (43,5)	135 (44,0)
Vorherige Bestrahlung, n (%)	N = 301	N = 307
Ja	96 (31,9)	103 (33,6)
Nein	205 (68,1)	204 (66,4)
Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%)	N = 301	N = 307
1 <sup>a</sup>	39 (13,0)	32 (10,4)
2	223 (74,1)	238 (77,5)
≥ 3	39 (13,0)	37 (12,1)
Art der vorherigen PD-(L)1-Inhibitor- Behandlung, n (%)	N = 301	N = 307
Nivolumab	21 (7,0)	13 (4,2)
Pembrolizumab	146 (48,5)	144 (46,9)
Atezolizumab	86 (28,6)	89 (29,0)
Avelumab	16 (5,3)	13 (4,2)
Durvalumab	35 (11,6)	56 (18,2)
Andere	11 (3,7)	11 (3,6)

Patientencharakteristika	Enfortumab Vedotin	Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
<b>Vorherige Prozeduren und systemische Therapien (Fortsetzung)</b>		
PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung, n (%)	N = 301	N = 307
Nur PD-1-Inhibitoren	164 (54,5)	150 (48,9)
Nur PD-L1-Inhibitoren	133 (44,2)	151 (49,2)
PD-1- und PD-L1-Inhibitoren	3 (1,0)	6 (2,0)
Fehlend	1 (0,3)	0 (0,0)
Art der vorherigen platinhaltigen Behandlung, n (%)	N = 301	N = 307
Nur Cisplatin basiert	193 (64,1)	190 (61,9)
Nur Carboplatin basiert	74 (24,6)	85 (27,7)
Cisplatin und Carboplatin basiert	34 (11,3)	31 (10,1)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,3)
Quelle: (33, 34)		
a: Die Patienten mit nur einer Vortherapie haben im Rahmen einer klinischen Studie eine Kombinationstherapie aus einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor erhalten.		
<i>Hinweis: Die Angaben / Anteile zu den Patientencharakteristika waren zu beiden Datenschnitten, mit Ausnahme zum Nectin-4-Status, identisch.</i>		
Abkürzungen: BMI: <i>Body-Mass-Index</i> ; CPS: <i>Combined Positive Score</i> ; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; IHC: <i>Immunohistochemie</i> ; n: <i>Anzahl Patienten mit einem Ereignis</i> ; N: <i>Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse</i> ; PD-1: <i>Programmed cell Death-1</i> ; PD-L1: <i>Programmed cell Death Ligand-1</i> ; SD: <i>Standardabweichung (standard deviation)</i> .		

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

## **Studie EV-301**

### **Fragestellung**

Die Studie EV-301 ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte aktiv-kontrollierte *Open-Label* Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu einer Chemotherapie (Paclitaxel [112 Patienten], Docetaxel [117 Patienten] oder Vinflunin [78 Patienten]) bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder

metastasiertem UC, die eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben und während oder nach der Behandlung mit PD-(L)1-Inhibitoren eine Krankheitsprogression oder ein Rezidiv zeigten, untersuchte.

### ***Zeitraum und eingeschlossene Patienten***

Zwischen dem 27. Juni 2018 (Studienstart) und dem 15. Juli 2020 (1. Datenschnitt) gaben insgesamt 745 Patienten ihre Einwilligung zur Studienteilnahme ab. Die Randomisierung in die Studie fand zwischen dem 02. Juli 2018 und dem 17. Januar 2020 statt. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 608 Patienten in die Studie randomisiert (301 Patienten in den Enfortumab Vedotin-Arm und 307 Patienten in den Chemotherapie-Arm). Von diesen Patienten erhielten insgesamt 587 Patienten (296 Patienten vs. 291 Patienten) mindestens eine Dosis der Studienmedikation Enfortumab Vedotin bzw. einer Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin). Durchgeführt wurde die Studie EV-301 an insgesamt 158 Studienzentren in 19 Ländern.

Die beiden Behandlungsarme umfassten erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC mit einem ECOG *Performance Status* von 0 oder 1 zu Studienbeginn. Das UC musste dabei histologisch oder zytologisch bestätigt sein (d. h. Karzinom der Blase, des Nierenbeckens, des Harnleiters oder der Harnröhre). Patienten mit einem Übergangszellkarzinom des Urothels und Plattenepithel-Differenzierung oder gemischten Zelltypen konnten ebenfalls in die Studie eingeschlossen werden. Weiterhin war es erforderlich, dass die Patienten während oder nach einer Therapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung eine radiologische Progression oder ein Rezidiv erlitten hatten. Die PD-(L)1-Inhibitor-Therapie musste nicht die letzte der vorhergehenden Behandlungen gewesen sein. Sofern die letzte Therapie nicht ein PD-(L)1-Inhibitor-basiertes Regime war, konnten die Patienten dennoch teilnehmen, wenn sie während oder nach ihrer letzten Therapie ein Rezidiv erfahren hatten. Zudem mussten die Patienten eine platinhaltige Therapie (Cisplatin oder Carboplatin) im metastasierten / lokal fortgeschrittenen, oder (neo-)adjuvanten Setting erhalten haben. Wenn eine platinhaltige Therapie bereits im (neo-)adjuvanten Setting verabreicht wurde, musste der Patient innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung einen Progress erlitten haben. Weiterhin war es erforderlich, dass das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium zu Studienbeginn radiologisch dokumentiert wurde.

### ***Randomisierung / Stratifizierung***

Die Randomisierung der Patienten auf die beiden Behandlungsarme Enfortumab Vedotin oder einer Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) erfolgte gemäß den Anweisungen im Studienhandbuch durch ein *Interactive Response Technology* (IRT)-System.

Stratifiziert wurden die Patienten nach

- 1) ECOG PS (0 vs. 1)
- 2) Region (Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige)

### 3) Lebermetastasen (Ja vs. Nein).

Vor Randomisierung musste der Prüfarzt jedem Patienten eine Chemotherapie aus dem Kontrollarm zuordnen, für den Fall, dass er in diesen randomisiert werden würde. Die Randomisierung wurde bereits an Tag -3 vor Studienbeginn erlaubt, um eine potenzielle Prämedikation im Kontrollarm zu ermöglichen.

#### ***Studienmedikation***

##### *Enfortumab Vedotin*

Die Patienten im Interventionsarm erhielten Enfortumab Vedotin in einer Dosis von 1,25 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion über ca. 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 28-tägigen Zyklus. Die gewichtsabhängige Dosierung wurde anhand des tatsächlichen Körpergewichts des Patienten an Tag 1 eines jeden Zyklus berechnet. Die Dosis an Tag 8 und 15 des jeweiligen Zyklus musste nicht erneut berechnet werden, es sei denn, dass es gemäß den institutionellen Standards erforderlich war. Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg wurden anhand eines Körpergewichtes von 100 kg berechnet. Die erlaubte Maximaldosis in der Studie betrug 125 mg. Die Behandlung mit Enfortumab Vedotin musste innerhalb von drei Tagen nach der Randomisierung begonnen werden.

Bei Abwesenheit von Infusions-bedingten Reaktionen (IRRs) wurde die Infusionsrate für alle Patienten so berechnet, dass eine ungefähre 30-minütige Infusionsdauer erreicht wurde. Zwischen den einzelnen Dosen von Enfortumab Vedotin sollte mindestens eine Woche vergehen. Eine Dosisreduktion auf 1 mg/kg Körpergewicht bzw. 0,75 mg/kg Körpergewicht war in Abhängigkeit von Art und Schwere der auftretenden Toxizität erlaubt. Eine Re-eskalation der Dosierung um 0,25 mg/kg Körpergewicht durfte nach einer Verbesserung des Toxizitätsgrades auf UE ≤ Grad 1 oder auf den Ausgangswert durchgeführt werden. Patienten mit Hornhautbezogenen-UE ≥ Grad 2 durften nicht re-eskaliert werden.

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

##### *Chemotherapie*

Die Patienten im Kontrollarm erhielten entweder Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin jeweils an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus. Die Behandlung musste innerhalb von drei Tagen nach der Randomisierung begonnen werden. Die Wahl der Chemotherapie wurde vor der Randomisierung durch den Prüfarzt getroffen (Vinflunin durfte nur in den Ländern gewählt werden, in denen eine Zulassung für die Behandlung des UC vorlag). Die Verabreichung des Arzneimittels erfolgte gemäß der jeweiligen Produktinformation und der institutionellen Richtlinien. Bei arzneimittelbedingten hämatologischen UE mit Grad 4 und bei nicht-hämatologischen UE ≥ Grad 3 sollte die Behandlung unterbrochen und die nachfolgenden Dosen entsprechend dem Protokoll modifiziert werden. Die Behandlung erfolgte bis zur radiologischen Krankheitsprogression, beurteilt durch den Prüfarzt, dem Eintreten weiterer

Kriterien für einen Behandlungsabbruch (siehe zuvor) oder dem Studienende, je nachdem, was zuerst eintrat.

### Paclitaxel

Die Studienbehandlung mit Paclitaxel wurde als intravenöse Infusion an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 175 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche über einen Zeitraum von drei Stunden gemäß institutionellen Richtlinien verabreicht. Alle Patienten erhielten eine Prämedikation, um schwere Überempfindlichkeitsreaktionen zu verhindern. Die Prämedikation lag im Ermessen des Prüfarztes und konnte aus Dexamethason 20 mg oral, verabreicht etwa 12 und 6 Stunden vor der Paclitaxel-Gabe, Diphenhydramin (oder dessen Äquivalent) 50 mg intravenös 30 bis 60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe, und Cimetidin (300 mg) oder Ranitidin (50 mg) intravenös 30 bis 60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe bestehen.

*oder*

### Docetaxel

Docetaxel wurde als intravenöse Infusion an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche über einen Zeitraum von einer Stunde verabreicht. Die Patienten erhielten vor Tag 1 der Studienbehandlung eine Prämedikation gemäß institutionellen Standards, wie z. B. Dexamethason 16 mg/Tag oral (z. B. 8 mg zweimal täglich) für drei Tage, beginnend am Tag vor der Verabreichung von Docetaxel, um die Häufigkeit und die Schwere der Flüssigkeitsretention sowie die Schwere der Überempfindlichkeitsreaktionen zu reduzieren. Die geeignete Prämedikation kann vom Prüfarzt festgelegt werden.

*oder*

### Vinflunin

Die Studienbehandlung mit Vinflunin erfolgte als intravenöse Infusion an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 320 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, sofern nicht anders angegeben.

### ***Endpunkte und Erhebung***

Primärer Endpunkt war das OS, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglichem Grund. Die sekundären Endpunkte der Studie bestanden aus dem progressionsfreien Überleben (PFS1), dem progressionsfreien Überleben nach Initiierung einer neuen Anti-Krebs-Therapie (PFS2), dem Ansprechen (ORR, DOR und DCR), der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L) bzw. der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) sowie der Sicherheit.

Das Therapieansprechen sowie die Symptomatik bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde bis zur Krankheitsprogression unter der Studienmedikation bzw. Abbruch dieser beurteilt. Etwa 30 Tage (+ 7 Tage) nach Einnahme der letzten Studienmedikation erfolgte einer Sicherheitsnachbeobachtung. Diese musste vor Initiierung einer neuen Anti-Krebs-Therapie

erfolgen. Patienten, welche die Studienmedikation ohne bestätigte radiologische Krankheitsprogression abgebrochen haben, wurden kontinuierlich alle 56 Tage nachbeobachtet, bis die radiologische Krankheitsprogression bestätigt werden konnte (PFS1) oder eine weitere Anti-Krebs-Therapie begonnen wurde. Im Rahmen der Langzeitnachbeobachtung fand zudem die Erhebung von nachfolgenden Therapien zur Bewertung des PFS2 mindestens alle drei Monate statt. Nach Erreichen des PFS2 gingen die Patienten dann in die Überlebensnachbeobachtung, welche alle drei Monate stattfand, über (siehe Abbildung 2).

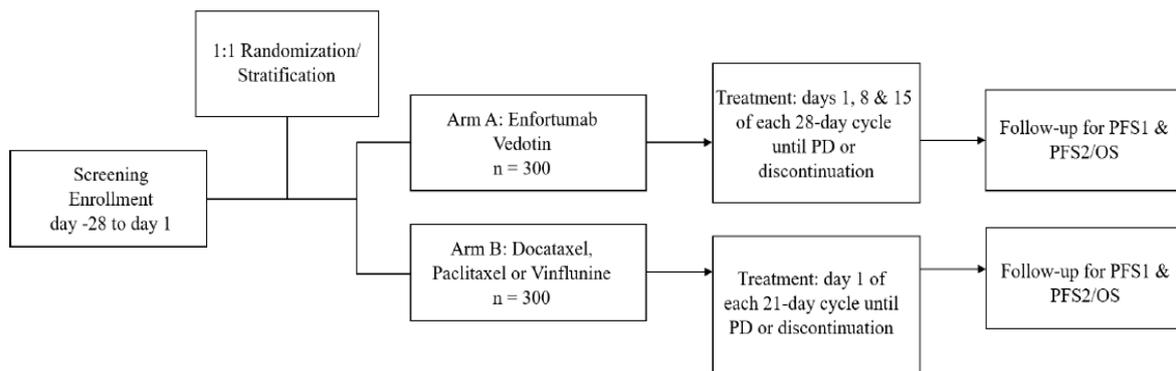


Abbildung 2: Schema der Studie EV-301

Quelle: (10)

### **Statistische Methoden und Fallzahlplanung**

Für die Studie EV-301 war eine Interimsanalyse und eine finale (primäre) Analyse geplant. Die finale Analyse des primären Endpunkts OS sollte zum Zeitpunkt des Eintritts von ungefähr 439 Todesfällen durchgeführt werden. Die Interimsanalyse für das OS war bei 65 % der 439 OS-Ereignisse ( $\cong$  ca. 285 OS-Ereignisse) vorgesehen, unter Verwendung des Ansatzes einer *Lan-DeMets-Alpha Spending Function*.

Die Fallzahl wurde über den primären Endpunkt bestimmt. Insgesamt sollten ca. 600 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Bei einem angenommenen HR von 0,75 (Annahme eines medianen OS von 10,7 Monaten im Enfortumab Vedotin-Arm und 8 Monaten im Kontrollarm), einer *Drop-out-Rate* von 10 % und den geplanten 439 OS-Ereignissen bei finaler Analyse resultierte somit unter Berücksichtigung einer Interimsanalyse bei 65 % der OS-Ereignisse eine *Power* von 85 % bei einer einseitigen Typ-I-Fehlerrate von 0,025.

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (1. Datenschnitt vom 15.07.2020) waren 299 OS-Ereignisse eingetreten. Der Sponsor wurde durch das *Independent Data Monitoring Committee* (IDMC) informiert, dass die Wirksamkeitsgrenzen für das OS überschritten wurden und die primäre OS-Analyse mit dem 1. Datenschnitt zum 15.07.2020 durchgeführt. Im Rahmen des Datenschnittes für die Interimsanalyse wurde das Protokoll dahingehend geändert, dass

Patienten aus dem Chemotherapie-Arm in den Enfortumab-Vedotin-Arm wechseln durften. Zuvor war kein *Cross-over* in den Interventionsarm während der Studie erlaubt gewesen. So war es Patienten, die dem Chemotherapie-Arm zugewiesen wurden, nicht gestattet, während der Studienbehandlung zu einer anderen Chemotherapie im Kontrollarm oder in den Interventionsarm zu wechseln.

Innerhalb der *Cross-over-Extension* (COE) erhalten alle geeigneten Patienten nach Ermessen des Prüfarztes und Einwilligung des Patienten eine Behandlung mit Enfortumab Vedotin (siehe Abbildung 3). Für einen *Cross-over* geeignet waren Patienten des Kontrollarmes, die zum Zeitpunkt der COE entweder noch unter Studienbehandlung waren oder die Studienbehandlung aufgrund von Intoleranz, unerwünschtem Ereignis sowie Krankheitsprogression abgebrochen haben, noch keine neue systemische Anti-Krebs-Behandlung begonnen haben und weiterhin an der *Follow-Up*-Phase der Studie teilnahmen. Nicht geeignet waren Patienten des Kontrollarmes, bei denen während der Studienphase eine neue maligne Erkrankung aufgetreten war. Tag 1 der COE begann mit schriftlicher Einwilligung des Patienten sowie Bestätigung der Eignungskriterien.

Die Behandlung mit Enfortumab Vedotin im Rahmen der COE wurde beim Eintritt einer Krankheitsprogression und / oder, wenn die Kriterien für einen Abbruch der Studienmedikation erfüllt waren, abgebrochen. Patienten des Kontrollarms, die nicht an der COE teilnahmen setzten das *Follow-Up* gemäß Protokoll fort.

Im Rahmen der COE wurden die Patienten neben dem Überlebensstatus hinsichtlich des PFS2, der Lebensqualität und Sicherheit beobachtet.

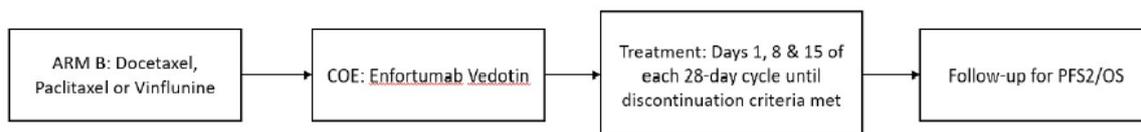


Abbildung 3: *Cross-over-Extension* Schema der Studie EV-301

Quelle: (35)

Nach Anfrage eines Updates zum 1. Datenschnitt seitens der Schweizer Zulassungsbehörde Swissmedic, wurde am 30.07.2021 ein 2. Datenschnitt durchgeführt, welcher die *Cross-over-Extension* berücksichtigt. Diesem 2. Datenschnitt liegen 444 OS-Ereignisse zugrunde, wodurch dieser dem im Studienprotokoll / Analyseplan primär geplanten finalen OS-Datenschnitt entspricht. Diese Daten wurden im Zulassungsverfahren ebenfalls noch zusätzlich mit der EMA geteilt (1).

Mit 4,2 % (13 von 307 Patienten) aller in den Vergleichsarm randomisierten Patienten (36), handelt es sich um einen vernachlässigbar geringen Cross-Over-Anteil ohne erwartbare

Auswirkung auf den Effekt. Es kann daher von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Zudem sind in Tabelle 4-17 (1. Datenschnitt) und Tabelle 4-18 (2. Datenschnitt) die Behandlungswechsler nach Abbruch der Studienmedikation dargestellt.

Tabelle 4-17: Zusammenfassung der nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie gemäß standardisiertem Medikationsnamen mit mindestens 1 % in einem Behandlungsarm in der Studie EV-301 (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Standardisierte Medikationsbezeichnung	Enfortumab Vedotin (N = 301) n (%)	Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) (N = 307) n (%)
Patienten mit mindestens einer nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie	108 (35,9)	118 (38,4)
Radiotherapie	22 (7,3)	27 (8,8)
Paclitaxel	14 (4,7)	11 (3,6)
Kombinationen antineoplastischer Wirkstoffe	11 (3,7)	9 (2,9)
Pembrolizumab	6 (2,0)	13 (4,2)
Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin	5 (1,7)	3 (1,0)
Sacituzumab Govitecan	1 (0,3)	7 (2,3)
Vinflunin	8 (2,7)	0 (0,0)
Alle anderen therapeutischen Produkte	3 (1,0)	4 (1,3)
Enfortumab Vedotin	3 (1,0)	4 (1,3)*
Erdafitinib	3 (1,0)	4 (1,3)
Pemetrexed	4 (1,3)	3 (1,0)
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin	3 (1,0)	3 (1,0)
Cisplatin + Doxorubicin + Methotrexat + Vinblastin	2 (0,7)	3 (1,0)
Docetaxel	3 (1,0)	2 (0,7)
Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel	2 (0,7)	2 (0,7)
Cisplatin + Gemcitabin + Paclitaxel	0 (0,0)	4 (1,3)
Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel	3 (1,0)	1 (0,3)
Quelle: (37)		
1. Datenschnitt vom 15.07.2020		
*Ein Patient (Docetaxel-Arm) wird sowohl unter „Prior to amendment“ als auch unter „Post amendment“ gezählt.		

Tabelle 4-18: Zusammenfassung der nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie gemäß standardisiertem Medikationsnamen mit mindestens 1 % in einem Behandlungsarm in der Studie EV-301 (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

<b>Standardisierte Medikationsbezeichnung</b>	<b>Enfortumab Vedotin (N = 301) n (%)</b>	<b>Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) (N = 307) n (%)</b>
Patienten mit mindestens einer nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie	132 (43,9)	145 (47,2)
Radiotherapie	24 (8,0)	31 (10,1)
Paclitaxel	18 (6,0)	12 (3,9)
Pembrolizumab	14 (4,7)	15 (4,9)
Kombinationen antineoplastischer Wirkstoffe	12 (4,0)	10 (3,3)
Enfortumab Vedotin	3 (1,0)	16 (5,2)*
Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin	8 (2,7)	4 (1,3)
Alle anderen therapeutischen Produkte	3 (1,0)	6 (2,0)
Vinflunin	9 (3,0)	0 (0,0)
Sacituzumab Govitecan	1 (0,3)	7 (2,3)
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin	3 (1,0)	4 (1,3)
Erdafitinib	3 (1,0)	4 (1,3)
Pemetrexed	3 (1,0)	3 (1,0)
Cisplatin + Doxorubicin + Methotrexat + Vinblastin	2 (0,7)	3 (1,0)
Cisplatin + Gemcitabin + Paclitaxel	1 (0,3)	4 (1,3)
Docetaxel	3 (1,0)	2 (0,7)
Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel	2 (0,7)	2 (0,7)
Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel	3 (1,0)	1 (0,3)

Quelle: (38)

2. Datenschnitt vom 30.07.2021

\*Ein Patient (Docetaxel) wird sowohl unter „Prior to amendment“ als auch unter „Post amendment“ gezählt.

**Charakterisierung der Studienpopulation***Patientenfluss*

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes am 15. Juli 2020 erhielten noch 56 Patienten im Enfortumab Vedotin-Arm (18,6 %) und 22 Patienten im Kontrollarm (7,2 %) die Studienmedikation. In der Interventionsgruppe unter Enfortumab Vedotin brachen insgesamt 245 Patienten (81,4 %) und in der Kontrollgruppe 285 Patienten (92,8 %) die Einnahme der Studienmedikation ab. Der primäre Grund für einen Abbruch der Studienmedikation bestand in beiden Armen im Auftreten einer Krankheitsprogression (58,8 % im Enfortumab Vedotin-Arm bzw. 58,6 % im Kontrollarm; siehe Tabelle 4-19). Ungefähr die Hälfte der Patienten brach auch insgesamt die Studie vorzeitig ab, 147 Patienten (48,8 %) unter Enfortumab Vedotin und mit 59,6 % (183 Patienten) ein etwas größerer Anteil im Chemotherapie-Arm. Der häufigste Grund lag im Versterben der Patienten (44,5 % unter Enfortumab Vedotin versus 54,4 % unter einer Chemotherapie).

Tabelle 4-19: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie EV-301 (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

<b>Studie EV-301</b>	<b>Enfortumab Vedotin (N = 301) n (%)</b>	<b>Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) (N = 307) n (%)</b>
Behandlungsphase der Studie		
Andauernd	56 (18,6)	22 (7,2)
Abgebrochen	245 (81,4)	285 (92,8)
Primärer Grund für den Abbruch der Studienmedikation		
Unerwünschtes Ereignis	42 (14,0)	46 (15,0)
Tod	2 (0,7)	2 (0,7)
<i>Lost to Follow-up</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
Krankheitsprogression	177 (58,8)	180 (58,6)
Protokollverletzung	1 (0,3)	1 (0,3)
Zurückgezogene Einwilligung	15 (5,0)	27 (8,8)
Entscheidung des Arztes	7 (2,3)	22 (7,2)
Andere Gründe	1 (0,3)	6 (2,0)
Vorzeitiger Studienabbruch	147 (48,8)	183 (59,6)
Tod	134 (44,5)	167 (54,4)
<i>Lost to Follow-up</i>	0 (0,0)	2 (0,7)
Zurückgezogene Einwilligung	13 (4,3)	14 (4,6)
Quelle: (33)		
1. Datenschnitt vom 15.07.2020		
Abkürzungen: n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung		

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes am 30. Juli 2021 erhielten noch 16 Patienten im Enfortumab Vedotin-Arm (5,3 %) und 6 Patienten im Kontrollarm (2,0 %) die Studienmedikation. In der Interventionsgruppe unter Enfortumab Vedotin brachen insgesamt 285 Patienten (94,7 %) und in der Kontrollgruppe 301 Patienten (98,0 %) die Einnahme der Studienmedikation ab. Der primäre Grund für einen Abbruch der Studienmedikation bestand in beiden Armen im Auftreten einer Krankheitsprogression (67,4 % im Enfortumab Vedotin-Arm bzw. 62,2 % im Kontrollarm; siehe Tabelle 4-20). Ungefähr dreiviertel der Patienten brach die Studie vorzeitig ab, 224 Patienten (74,4 %) unter Enfortumab Vedotin und mit 82,7 % (254 Patienten) ein etwas größerer Anteil im Chemotherapie-Arm. Der häufigste Grund lag im Versterben der Patienten (68,8 % unter Enfortumab Vedotin versus 77,2 % unter einer Chemotherapie).

Tabelle 4-20: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie EV-301 (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

<b>Studie EV-301</b>	<b>Enfortumab Vedotin (N = 301) n (%)</b>	<b>Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) (N = 307) n (%)</b>
Behandlungsphase der Studie		
Andauernd	16 (5,3)	6 (2,0)
Abgebrochen	285 (94,7)	301 (98,0)
Primärer Grund für den Abbruch der Studienmedikation		
Unerwünschtes Ereignis	51 (16,9)	49 (16,0)
Tod	2 (0,7)	2 (0,7)
<i>Lost to Follow-up</i>	0 (0,0)	1 (0,3)
Krankheitsprogression	203 (67,4)	191 (62,2)
Protokollverletzung	1 (0,3)	1 (0,3)
Zurückgezogene Einwilligung	16 (5,3)	28 (9,1)
Entscheidung des Arztes	11 (3,7)	22 (7,2)
Andere Gründe	1 (0,3)	7 (2,3)
Vorzeitiger Studienabbruch	224 (74,4)	254 (82,7)
Tod	207 (68,8)	237 (77,2)
<i>Lost to Follow-up</i>	1 (0,3)	2 (0,7)
Zurückgezogene Einwilligung	16 (5,3)	15 (4,9)
Quelle: (34) 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 Abkürzungen: n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung		

### *Patientencharakteristika*

Die Tabelle 4-16 zeigt, dass sowohl die Patientencharakteristika als auch die medizinische Vorgeschichte in beiden Behandlungsarmen (Enfortumab Vedotin versus Chemotherapie [Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin]) der Studie EV-301 keine bedeutenden Unterschiede aufweist. Folglich werden die beiden Behandlungsarme als hinreichend vergleichbar angesehen, um diese im Rahmen der Nutzenbewertung zu untersuchen.

Die Studienteilnehmer beider Behandlungsgruppen waren mit 79,1 % (Enfortumab Vedotin) versus 75,6 % (Chemotherapie) überwiegend männlich. Das mediane Alter betrug in beiden Behandlungsarmen 68,0 Jahre. Auch die regionale Verteilung der Patienten war nahezu gleich. So waren 41,9 % der Patienten im Enfortumab Vedotin-Arm und 42,0 % im Kontrollarm in Westeuropa lokalisiert. Die ethnische Herkunft war in beiden Behandlungsarmen etwa zur Hälfte Weiß (52,8 % [Enfortumab Vedotin] versus 50,5 % [Chemotherapie]). Der überwiegende Anteil an Patienten wies eine leichte (35,5 % [Enfortumab Vedotin] versus 35,8 % [Chemotherapie]) bzw. moderate (45,2 % [Enfortumab Vedotin] versus 45,3 % [Chemotherapie]) Einschränkung der Nierenfunktion auf.

Mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen wies mit 60,1 % im Interventionsarm vs. 59,6 % im Kontrollarm einen ECOG *Performance Status* von 1 auf. Mit 96,3 % (Enfortumab Vedotin) und 94,1 % (Chemotherapie) lag bei nahezu allen Patienten eine metastasierte Erkrankung vor. Der Anteil an Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung war demnach gering (3,7 % [Enfortumab Vedotin] vs. 5,9 % [Chemotherapie]). Der Großteil an Patienten wies mit 77,7 % (Enfortumab Vedotin) versus 81,7 % (Chemotherapie) viszerale Metastasen auf. Der primäre Krankheitsursprung war sowohl in der Enfortumab Vedotin-Gruppe (67,4 %) als auch in der Chemotherapie-Gruppe (65,1 %) vorwiegend in der Blase / Andere (einschließlich Harnröhre, Blase und andere) lokalisiert.

Der Biomarker Nectin-4 Immunhistochemie (IHC)-H-Score, anhand des Gewebes bestimmt, lag im Median bei 250 (Enfortumab Vedotin) bzw. 270 (Chemotherapie). Bezüglich des PD-L1 IHC *Combined Positive Score* (CPS)-Scores, ebenfalls anhand des Gewebes bestimmt, wiesen die Patienten überwiegend einen CPS Score von < 10 auf (59,8 % [Enfortumab Vedotin] versus 55,4 % [Chemotherapie]). Demnach können die Charakteristika der Patienten auch hinsichtlich der Biomarker als vergleichbar angesehen werden.

Nahezu alle Patienten unterzogen sich einer vorherigen Operation gegen die Primärerkrankung (92,0 % im Enfortumab Vedotin-Arm und 92,5 % im Kontrollarm) wobei etwa ein Drittel der Patienten in Interventionsarm (31,9 %) und im Kontrollarm (33,6 %) mit einer vorherigen Bestrahlung therapiert wurde. Etwa drei Viertel der Patienten befand sich zu Studienbeginn in der dritten Therapielinie, davon 74,1 % der Patienten in der Enfortumab Vedotin-Gruppe und 77,5 % in der Kontrollgruppe. Die 13,0 % (Enfortumab Vedotin) bzw. 10,4 % (Chemotherapie) der Patienten, welche nur eine vorherige Therapielinie aufweisen, erhielten im Rahmen einer klinischen Studie eine Kombinationstherapie aus einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor. Weiterhin erhielten die Patienten in beiden Behandlungsgruppen fast ausschließlich entweder eine Behandlung mit PD-1-Inhibitoren (54,5 % [Enfortumab Vedotin])

versus 48,9 % [Chemotherapie]) oder PD-L1-Inhibitoren (44,2 % [Enfortumab Vedotin] versus 49,2 % [Chemotherapie]). Nur sehr wenige Patienten wurden mit beiden Arten an Inhibitoren behandelt. Die meisten Patienten erhielten dabei mit 48,5 % (Enfortumab Vedotin) bzw. 46,9 % (Chemotherapie) Pembrolizumab, gefolgt von Atezolizumab mit 28,6 % (Enfortumab Vedotin) bzw. 29,0 % (Chemotherapie) der Patienten. Hinsichtlich einer vorherigen platinhaltigen Therapie wurde mehrheitlich ein Cisplatin-haltiges-Regime (64,1 % [Enfortumab Vedotin] versus 61,9 % [Chemotherapie]) verabreicht.

### *Behandlungs- und Beobachtungsdauern*

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes lag die mediane Behandlungsdauer bei 4,99 Monaten (152,0 Tage) unter Enfortumab Vedotin und bei 3,45 Monaten (105,0 Tage) im Chemotherapie-Arm (siehe Tabelle 4-21). Bei separater Betrachtung der Chemotherapien betrug die mediane Behandlungsdauer für Paclitaxel 3,68 Monate, Docetaxel 2,23 Monate und für Vinflunin 3,91 Monate (10).

Unter der Behandlung mit Enfortumab Vedotin ergab sich nicht nur eine längere Behandlungsdauer im Vergleich zu einer Chemotherapie, sondern die Patienten im Interventionsarm wurden auch länger hinsichtlich der einzelnen Endpunkte nachbeobachtet.

Tabelle 4-21: Behandlungs- und Beobachtungsdauern in der Studie EV-301 – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Studie EV-301	N	Enfortumab Vedotin Median Mittelwert (SD) Min./Max. (in Tagen)	N	Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) Median Mittelwert (SD) Min./Max. (in Tagen)
<b>Behandlungsdauer</b>				
<i>Behandlungsdauer – SAF</i>	296	152,0 163,3 (113,30) 16/589	291	105,0 120,6 (89,73) 6/456
<b>Beobachtungsperioden</b>				
<i>Gesamtüberleben – FAS</i>	301	248,0 261,4 (140,71) 9/712	307	221,0 234,0 (140,29) 1/696
<i>Progressionsfreies Überleben 1 – FAS</i>	301	171,0 188,0 (124,97) 6/643	307	114,0 148,8 (114,20) 1/596
<i>Progressionsfreies Überleben 2 – FAS</i>	301	232,0 246,2 (137,17) 9/712	307	203,0 216,5 (132,62) 1/617

Studie EV-301	N	Enfortumab Vedotin Median Mittelwert (SD) Min./Max. (in Tagen)	N	Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) Median Mittelwert (SD) Min./Max. (in Tagen)
<i>EQ-5D VAS und EORTC QLQ-C30 – FAS</i>	301	165,0 169,2 (115,39) 1/582	307	108,0 124,3 (93,53) 1/458
<i>Safety Reporting Period – SAF</i>	296	170,5 179,8 (113,19) 31/589	291	115,0 132,0 (87,47) 31/457
Quelle: (33)				
1. Datenschnitt 15.07.2020				
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); EQ-5D-5L: <i>European Quality of Life Five-Domain Scale</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ); VAS: <i>Visual Analogue Scale</i> .				

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes lag die mediane Behandlungsdauer bei 152,0 Tagen unter Enfortumab Vedotin und bei 105,0 Tagen im Chemotherapie-Arm (siehe Tabelle 4-22).

Unter der Behandlung mit Enfortumab Vedotin ergab sich nicht nur eine längere Behandlungsdauer im Vergleich zu einer Chemotherapie, sondern die Patienten im Interventionsarm wurden auch länger hinsichtlich der einzelnen Endpunkte nachbeobachtet.

Tabelle 4-22: Behandlungs- und Beobachtungsdauern in der Studie EV-301 – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Studie EV-301	N	Enfortumab Vedotin Median Mittelwert (SD) Min./Max. (in Tagen)	N	Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) Median Mittelwert (SD) Min./Max. (in Tagen)
<b>Behandlungsdauer</b>				
<i>Behandlungsdauer – SAF</i>	296	152,0 196,8 (175,96) 16/909	291	105,0 135,7 (133,61) 6/803

Studie EV-301	N	Enfortumab Vedotin Median Mittelwert (SD) Min./Max. (in Tagen)	N	Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) Median Mittelwert (SD) Min./Max. (in Tagen)
<b>Beobachtungsperioden</b>				
<i>Gesamtüberleben – FAS</i>	301	356,0 400,8 (260,59) 9/1.090	307	259,0 336,9 (253,56) 1/978
<i>Progressionsfreies Überleben 1 – FAS</i>	301	171,0 259,1 (231,80) 6/1.014	307	114,0 191,6 (201,40) 1/978
<i>Safety Reporting Period – SAF</i>	296	170,0 218,2 (181,67) 31/933	291	115,0 162,2 (161,58) 31/948
Quelle: (34) 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 Zum Ansprechen, dem PFS2, der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen zum 2. Datenschnitt keine Daten vor. Abkürzungen: FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ).				

Die Tabelle 4-23 gibt eine Übersicht über die verabreichten Begleitmedikationen während der Studie EV-301, welche mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm erhalten haben.

Tabelle 4-23: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm während der Studie EV-301 erhalten haben (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Therapeutische Subgruppe (ATC 2. Stufe) Chemische Subgruppe (ATC 4. Stufe) Bevorzugte WHO-Bezeichnung	Enfortumab Vedotin (N = 296) n (%)	Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) (N = 291) n (%)
Insgesamt	294 (99,3)	290 (99,7)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	77 (26,0)	67 (23,0)
ACE-Hemmer, rein	27 (9,1)	31 (10,7)
Angiotensin-II-Rezeptorblocker, rein	37 (12,5)	23 (7,9)

<b>Therapeutische Subgruppe (ATC 2. Stufe) Chemische Subgruppe (ATC 4. Stufe) Bevorzugte WHO-Bezeichnung</b>	<b>Enfortumab Vedotin (N = 296) n (%)</b>	<b>Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) (N = 291) n (%)</b>
Alle übrigen nichttherapeutischen Mittel	72 (24,3)	47 (16,2)
Lösungs- und Verdünnungsmittel, inkl. Spüllösungen	54 (18,2)	37 (12,7)
Natriumchlorid	54 (18,2)	37 (12,7)
Alle übrigen therapeutischen Mittel	78 (26,4)	63 (21,6)
Antidote	36 (12,2)	29 (10,0)
Mittel zur Behandlung der Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie	42 (14,2)	42 (14,4)
Eisen	30 (10,1)	27 (9,3)
Analgetika	249 (84,1)	256 (88,0)
Anilide	154 (52,0)	172 (59,1)
Paracetamol	148 (50,0)	167 (57,4)
Natürliche Opium-Alkaloide	133 (44,9)	120 (41,2)
Oxycodon	59 (19,9)	72 (24,7)
Morphin	57 (19,3)	36 (12,4)
Opioide in Kombination mit nichtopioiden Analgetika	38 (12,8)	53 (18,2)
Tramadol und Paracetamol	20 (6,8)	31 (10,7)
Andere Analgetika und Antipyretika	102 (34,5)	86 (29,6)
Pregabalin	62 (20,9)	50 (17,2)
Gabapentin	30 (10,1)	20 (6,9)
Andere Opioide	39 (13,2)	41 (14,1)
Tramadol	33 (11,1)	31 (10,7)
Phenylpiperidin-Derivate	50 (16,9)	43 (14,8)
Fentanyl	46 (15,5)	40 (13,7)
Salicylsäure und Derivate	52 (17,6)	49 (16,8)
Acetylsalicylsäure	50 (16,9)	48 (16,5)
Anästhetika	76 (25,7)	61 (21,0)
Amide	41 (13,9)	22 (7,6)
Opioidanästhetika	46 (15,5)	40 (13,7)
Fentanyl	46 (15,5)	40 (13,7)
Aknemittel	91 (30,7)	207 (71,1)
Corticosteroide, Kombinationen zur Behandlung der Akne	70 (23,6)	202 (69,4)
Dexamethason	44 (14,9)	187 (64,3)

<b>Therapeutische Subgruppe (ATC 2. Stufe) Chemische Subgruppe (ATC 4. Stufe) Bevorzugte WHO-Bezeichnung</b>	<b>Enfortumab Vedotin (N = 296) n (%)</b>	<b>Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) (N = 291) n (%)</b>
Methylprednisolon	33 (11,1)	24 (8,2)
<b>Antianämika</b>	<b>49 (16,6)</b>	<b>61 (21,0)</b>
Eisen zweiwertig, orale Zubereitungen	30 (10,1)	27 (9,3)
Eisen	30 (10,1)	27 (9,3)
Eisen-haltige Zubereitungen	30 (10,1)	27 (9,3)
Eisen	30 (10,1)	27 (9,3)
Eisen dreiwertig, orale Zubereitungen	30 (10,1)	28 (9,6)
Eisen	30 (10,1)	27 (9,3)
Eisen, parenterale Zubereitungen	30 (10,1)	27 (9,3)
Eisen	30 (10,1)	27 (9,3)
<b>Antibiotika zur systemischen Anwendung</b>	<b>179 (60,5)</b>	<b>154 (52,9)</b>
Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren	62 (20,9)	53 (18,2)
Fluorchinolone	73 (24,7)	61 (21,0)
Levofloxacin	32 (10,8)	31 (10,7)
Ciprofloxacin	32 (10,8)	26 (8,9)
Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum	23 (7,8)	30 (10,3)
Cephalosporine der 3. Generation	43 (14,5)	30 (10,3)
<b>Antibiotika und Chemotherapeutika zur dermatologischen Anwendung</b>	<b>87 (29,4)</b>	<b>54 (18,6)</b>
Andere Antibiotika zur topischen Anwendung	67 (22,6)	42 (14,4)
Ciprofloxacin	32 (10,8)	26 (8,9)
<b>Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/ Antiinfektiva</b>	<b>170 (57,4)</b>	<b>126 (43,3)</b>
Antibiotika	30 (10,1)	29 (10,0)
Motilitätshemmer	47 (15,9)	28 (9,6)
Loperamid	44 (14,9)	28 (9,6)
<b>Corticosteroide mit lokaler Wirkung</b>	<b>123 (41,6)</b>	<b>70 (24,1)</b>
Prednisolon	44 (14,9)	28 (9,6)
Betamethason	41 (13,9)	22 (7,6)
Hydrocortison	46 (15,5)	16 (5,5)
Prednison	31 (10,5)	14 (4,8)
<b>Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit</b>	<b>82 (27,7)</b>	<b>119 (40,9)</b>

<b>Therapeutische Subgruppe (ATC 2. Stufe) Chemische Subgruppe (ATC 4. Stufe) Bevorzugte WHO-Bezeichnung</b>	<b>Enfortumab Vedotin (N = 296) n (%)</b>	<b>Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) (N = 291) n (%)</b>
Andere Antiemetika	55 (18,6)	51 (17,5)
Serotonin-5HT <sub>3</sub> -Rezeptorantagonisten	51 (17,2)	90 (30,9)
Ondansetron	45 (15,2)	51 (17,5)
Antiepileptika	120 (40,5)	97 (33,3)
Benzodiazepin-Derivate	30 (10,1)	32 (11,0)
Andere Antiepileptika	101 (34,1)	75 (25,8)
Pregabalin	62 (20,9)	50 (17,2)
Gabapentin	30 (10,1)	20 (6,9)
Antimykotika zur dermatologischen Anwendung	42 (14,2)	35 (12,0)
Gichtmittel	30 (10,1)	25 (8,6)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	144 (48,6)	144 (49,5)
Aminoalkylether	32 (10,8)	51 (17,5)
Diphenhydramin	26 (8,8)	41 (14,1)
Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung	89 (30,1)	35 (12,0)
Piperazin-Derivate	43 (14,5)	25 (8,6)
Substituierte Alkylamine	40 (13,5)	60 (20,6)
Chlorphenamin	31 (10,5)	51 (17,5)
Antiphlogistika und Antirheumatika	101 (34,1)	117 (40,2)
Essigsäure-Derivate und verwandte Substanzen	16 (5,4)	31 (10,7)
Andere nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika	34 (11,5)	24 (8,2)
Propionsäure-Derivate	55 (18,6)	77 (26,5)
Antimykotika zur systemischen Anwendung	30 (10,1)	28 (9,6)
Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika etc.	86 (29,1)	77 (26,5)
Anästhetika zur topischen Anwendung	34 (11,5)	20 (6,9)
Antihistaminika zur topischen Anwendung	62 (20,9)	62 (21,3)
Diphenhydramin	26 (8,8)	41 (14,1)
Antithrombotische Mittel	141 (47,6)	123 (42,3)
Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren	34 (11,5)	21 (7,2)
HeparinGruppe	77 (26,0)	68 (23,4)
Thrombozytenaggregationshemmer, exkl.	57 (19,3)	53 (18,2)

<b>Therapeutische Subgruppe (ATC 2. Stufe) Chemische Subgruppe (ATC 4. Stufe) Bevorzugte WHO-Bezeichnung</b>	<b>Enfortumab Vedotin (N = 296) n (%)</b>	<b>Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) (N = 291) n (%)</b>
Heparin		
Acetylsalicylsäure	50 (16,9)	48 (16,5)
Appetit stimulierende Mittel	45 (15,2)	18 (6,2)
Appetit stimulierende Mittel	45 (15,2)	14 (4,8)
Megestrol	44 (14,9)	14 (4,8)
Beta-Adrenozeptorantagonisten	61 (20,6)	45 (15,5)
Beta-Adrenozeptorantagonisten, selektiv	48 (16,2)	36 (12,4)
Gallen- und Lebertherapie	55 (18,6)	40 (13,7)
Lebertherapie	45 (15,2)	33 (11,3)
Lactulose	39 (13,2)	26 (8,9)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	135 (45,6)	129 (44,3)
Elektrolytlösungen	95 (32,1)	71 (24,4)
Natriumchlorid	54 (18,2)	37 (12,7)
Andere Blutprodukte	28 (9,5)	40 (13,7)
Erythrozyten	26 (8,8)	36 (12,4)
Salzlösungen	76 (25,7)	57 (19,6)
Natriumchlorid	54 (18,2)	37 (12,7)
Lösungen mit Wirkung auf den Elektrolythaushalt	96 (32,4)	84 (28,9)
Natriumchlorid	54 (18,2)	37 (12,7)
Lösungen zur parenteralen Ernährung	33 (11,1)	23 (7,9)
Calciumkanalblocker	59 (19,9)	72 (24,7)
Dihydropyridin-Derivate	50 (16,9)	68 (23,4)
Amlodipin	35 (11,8)	51 (17,5)
Herztherapie	73 (24,7)	55 (18,9)
Andere Herzmittel	32 (10,8)	23 (7,9)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	172 (58,1)	232 (79,7)
Glucocorticoide	170 (57,4)	231 (79,4)
Dexamethason	44 (14,9)	187 (64,3)
Prednisolon	44 (14,9)	28 (9,6)
Betamethason	41 (13,9)	22 (7,6)
Hydrocortison	46 (15,5)	16 (5,5)
Methylprednisolon	33 (11,1)	24 (8,2)
Prednison	31 (10,5)	14 (4,8)

<b>Therapeutische Subgruppe (ATC 2. Stufe) Chemische Subgruppe (ATC 4. Stufe) Bevorzugte WHO-Bezeichnung</b>	<b>Enfortumab Vedotin (N = 296) n (%)</b>	<b>Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) (N = 291) n (%)</b>
Corticosteroide, dermatologische Zubereitungen	192 (64,9)	226 (77,7)
Corticosteroide, schwach wirksam (Gruppe I)	100 (33,8)	62 (21,3)
Prednisolon	44 (14,9)	28 (9,6)
Hydrocortison	46 (15,5)	16 (5,5)
Methylprednisolon	33 (11,1)	24 (8,2)
Corticosteroide, mittelstark wirksam (Gruppe II)	96 (32,4)	195 (67,0)
Dexamethason	44 (14,9)	187 (64,3)
Hydrocortison	46 (15,5)	16 (5,5)
Corticosteroide, stark wirksam (Gruppe III)	124 (41,9)	69 (23,7)
Betamethason	41 (13,9)	22 (7,6)
Hydrocortison	46 (15,5)	16 (5,5)
Methylprednisolon	33 (11,1)	24 (8,2)
Corticosteroide, sehr stark wirksam (Gruppe IV)	38 (12,8)	10 (3,4)
Clobetasol	38 (12,8)	10 (3,4)
Husten- und Erkältungsmittel	104 (35,1)	73 (25,1)
Mukolytika	69 (23,3)	55 (18,9)
Natriumchlorid	54 (18,2)	37 (12,7)
Diagnostika	33 (11,1)	26 (8,9)
Diuretika	44 (14,9)	56 (19,2)
Sulfonamide, rein	37 (12,5)	48 (16,5)
Furosemid	32 (10,8)	42 (14,4)
Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen	197 (66,6)	223 (76,6)
Antacida mit Natriumbicarbonat	31 (10,5)	25 (8,6)
Histamin-H2-Rezeptorantagonisten	25 (8,4)	111 (38,1)
Famotidin	12 (4,1)	64 (22,0)
Ranitidin	9 (3,0)	52 (17,9)
Magnesium-haltige Verbindungen	69 (23,3)	66 (22,7)
Magnesiumoxid	57 (19,3)	52 (17,9)
Andere Mittel bei peptischem Ulkus und gastrooesophagealer Refluxkrankheit	30 (10,1)	33 (11,3)
Protonenpumpenhemmer	137 (46,3)	128 (44,0)

<b>Therapeutische Subgruppe (ATC 2. Stufe) Chemische Subgruppe (ATC 4. Stufe) Bevorzugte WHO-Bezeichnung</b>	<b>Enfortumab Vedotin (N = 296) n (%)</b>	<b>Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) (N = 291) n (%)</b>
Pantoprazol	56 (18,9)	43 (14,8)
Omeprazol	41 (13,9)	34 (11,7)
Esomeprazol	24 (8,1)	33 (11,3)
Mittel gegen Obstipation	193 (65,2)	192 (66,0)
Kontaktlaxanzien	69 (23,3)	60 (20,6)
Sennoside A+B	39 (13,2)	35 (12,0)
Klysmen	87 (29,4)	64 (22,0)
Natriumchlorid	54 (18,2)	37 (12,7)
Osmotisch wirkende Laxanzien	159 (53,7)	145 (49,8)
Magnesiumoxid	57 (19,3)	52 (17,9)
Lactulose	39 (13,2)	26 (8,9)
Macrogol	31 (10,5)	32 (11,0)
Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	107 (36,1)	116 (39,9)
Prokinetika	90 (30,4)	93 (32,0)
Metoclopramid	62 (20,9)	52 (17,9)
Domperidon	20 (6,8)	29 (10,0)
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	121 (40,9)	202 (69,4)
Glucocorticoide	109 (36,8)	196 (67,4)
Dexamethason	44 (14,9)	187 (64,3)
Betamethason	41 (13,9)	22 (7,6)
Antidiabetika	59 (19,9)	56 (19,2)
Mittel gegen Ektoparasiten, inkl. Antiscabiosa, Insektizide und Repellenzien	58 (19,6)	43 (14,8)
Mittel gegen Ektoparasiten, inkl. Antiscabiosa	54 (18,2)	37 (12,7)
Natriumchlorid	54 (18,2)	37 (12,7)
Emollientia und Hautschutzmittel	86 (29,1)	47 (16,2)
Andere Emollientia und Hautschutzmittel	38 (12,8)	29 (10,0)
Endokrine Therapie	44 (14,9)	15 (5,2)
Gestagene	44 (14,9)	14 (4,8)
Megestrol	44 (14,9)	14 (4,8)
Allgemeine Diätetika	46 (15,5)	31 (10,7)
Gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika	98 (33,1)	79 (27,1)

<b>Therapeutische Subgruppe (ATC 2. Stufe) Chemische Subgruppe (ATC 4. Stufe) Bevorzugte WHO-Bezeichnung</b>	<b>Enfortumab Vedotin (N = 296) n (%)</b>	<b>Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) (N = 291) n (%)</b>
Antibiotika	57 (19,3)	44 (15,1)
Ciprofloxacin	32 (10,8)	26 (8,9)
Andere Antiinfektiva und Antiseptika	33 (11,1)	22 (7,6)
Homöopathische Zubereitungen	111 (37,5)	88 (30,2)
Homöopathische Zubereitungen	111 (37,5)	88 (30,2)
Natriumchlorid	54 (18,2)	37 (12,7)
Eisen	30 (10,1)	27 (9,3)
Immunstimulanzien	27 (9,1)	90 (30,9)
Koloniestimulierende Faktoren	21 (7,1)	89 (30,6)
Filgrastim	17 (5,7)	49 (16,8)
Pegfilgrastim	1 (0,3)	33 (11,3)
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	96 (32,4)	94 (32,3)
HMG-CoA-Reduktasehemmer	76 (25,7)	83 (28,5)
Atorvastatin	43 (14,5)	35 (12,0)
Medizinische Verbände	82 (27,7)	50 (17,2)
Medizinische Verbände	62 (20,9)	39 (13,4)
Natriumchlorid	54 (18,2)	37 (12,7)
Mineralstoffe	158 (53,4)	136 (46,7)
Magnesium	96 (32,4)	78 (26,8)
Magnesiumoxid	57 (19,3)	52 (17,9)
Natrium	54 (18,2)	37 (12,7)
Natriumchlorid	54 (18,2)	37 (12,7)
Rhinologika	187 (63,2)	226 (77,7)
Corticosteroide	138 (46,6)	206 (70,8)
Dexamethason	44 (14,9)	187 (64,3)
Prednisolon	44 (14,9)	28 (9,6)
Betamethason	41 (13,9)	22 (7,6)
Andere Rhinologika	102 (34,5)	74 (25,4)
Natriumchlorid	54 (18,2)	37 (12,7)
Ophthalmologische und otologische Zubereitungen	152 (51,4)	217 (74,6)
Antiinfektiva	81 (27,4)	62 (21,3)
Levofloxacin	32 (10,8)	31 (10,7)
Ciprofloxacin	32 (10,8)	26 (8,9)

<b>Therapeutische Subgruppe (ATC 2. Stufe) Chemische Subgruppe (ATC 4. Stufe) Bevorzugte WHO-Bezeichnung</b>	<b>Enfortumab Vedotin (N = 296) n (%)</b>	<b>Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) (N = 291) n (%)</b>
Corticosteroide	109 (36,8)	204 (70,1)
Dexamethason	44 (14,9)	187 (64,3)
Prednisolon	44 (14,9)	28 (9,6)
Betamethason	41 (13,9)	22 (7,6)
Ophthalmika	256 (86,5)	262 (90,0)
Antibiotika	50 (16,9)	31 (10,7)
Nichtsteroidale Antiphlogistika	29 (9,8)	36 (12,4)
Corticosteroide, rein	175 (59,1)	231 (79,4)
Dexamethason	44 (14,9)	187 (64,3)
Prednisolon	44 (14,9)	28 (9,6)
Betamethason	41 (13,9)	22 (7,6)
Hydrocortison	46 (15,5)	16 (5,5)
Methylprednisolon	33 (11,1)	24 (8,2)
Prednison	31 (10,5)	14 (4,8)
Fluorchinolone	72 (24,3)	59 (20,3)
Levofloxacin	32 (10,8)	31 (10,7)
Ciprofloxacin	32 (10,8)	26 (8,9)
Andere Antiallergika	55 (18,6)	19 (6,5)
Andere Ophthalmika	149 (50,3)	136 (46,7)
Natriumchlorid	54 (18,2)	37 (12,7)
Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	56 (18,9)	50 (17,2)
Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	41 (13,9)	32 (11,0)
Andere Dermatika	88 (29,7)	77 (26,5)
Andere Dermatika	81 (27,4)	70 (24,1)
Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems	31 (10,5)	18 (6,2)
Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems	31 (10,5)	17 (5,8)
Andere Gynäkologika	84 (28,4)	73 (25,1)
Antiphlogistika zur vaginalen Anwendung	35 (11,8)	34 (11,7)
Andere Gynäkologika	57 (19,3)	42 (14,4)
Andere Hämatologika	31 (10,5)	27 (9,3)

<b>Therapeutische Subgruppe (ATC 2. Stufe) Chemische Subgruppe (ATC 4. Stufe) Bevorzugte WHO-Bezeichnung</b>	<b>Enfortumab Vedotin (N = 296) n (%)</b>	<b>Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) (N = 291) n (%)</b>
Andere Mittel für das Nervensystem	78 (26,4)	53 (18,2)
Andere Mittel für das Nervensystem	56 (18,9)	41 (14,1)
Gabapentin	30 (10,1)	20 (6,9)
Andere Mittel für den Respirationstrakt	84 (28,4)	194 (66,7)
Andere Mittel für den Respirationstrakt	84 (28,4)	194 (66,7)
Dexamethason	44 (14,9)	187 (64,3)
Betamethason	41 (13,9)	22 (7,6)
Otologika	200 (67,6)	236 (81,1)
Antiinfektiva	82 (27,7)	64 (22,0)
Levofloxacin	32 (10,8)	31 (10,7)
Ciprofloxacin	32 (10,8)	26 (8,9)
Corticosteroide	132 (44,6)	211 (72,5)
Dexamethason	44 (14,9)	187 (64,3)
Prednisolon	44 (14,9)	28 (9,6)
Betamethason	41 (13,9)	22 (7,6)
Hydrocortison	46 (15,5)	16 (5,5)
Indifferente Zubereitungen	86 (29,1)	64 (22,0)
Natriumchlorid	54 (18,2)	37 (12,7)
Zubereitungen zur Behandlung von Wunden und Geschwüren	72 (24,3)	45 (15,5)
Zubereitungen zur Behandlung von Wunden und Geschwüren	55 (18,6)	38 (13,1)
Natriumchlorid	54 (18,2)	37 (12,7)
Psychoanaleptika	61 (20,6)	56 (19,2)
Andere Antidepressiva	35 (11,8)	25 (8,6)
Psycholeptika	178 (60,1)	169 (58,1)
Benzodiazepin-Derivate	73 (24,7)	66 (22,7)
Benzodiazepin-verwandte Mittel	40 (13,5)	32 (11,0)
Andere Anxiolytika	71 (24,0)	58 (19,9)
Pregabalin	62 (20,9)	50 (17,2)
Andere Hypnotika und Sedativa	41 (13,9)	49 (16,8)
Diphenhydramin	26 (8,8)	41 (14,1)
Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems	46 (15,5)	17 (5,8)

<b>Therapeutische Subgruppe (ATC 2. Stufe) Chemische Subgruppe (ATC 4. Stufe) Bevorzugte WHO-Bezeichnung</b>	<b>Enfortumab Vedotin (N = 296) n (%)</b>	<b>Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) (N = 291) n (%)</b>
Pregnadien-Derivate	44 (14,9)	14 (4,8)
Megestrol	44 (14,9)	14 (4,8)
Progesteron	44 (14,9)	14 (4,8)
Megestrol	44 (14,9)	14 (4,8)
<b>Stomatologika</b>	<b>213 (72,0)</b>	<b>253 (86,9)</b>
Antiinfektiva und Antiseptika zur oralen Lokalbehandlung	51 (17,2)	39 (13,4)
Corticosteroide zur oralen Lokalbehandlung	121 (40,9)	206 (70,8)
Dexamethason	44 (14,9)	187 (64,3)
Prednisolon	44 (14,9)	28 (9,6)
Hydrocortison	46 (15,5)	16 (5,5)
Andere Mittel zur oralen Lokalbehandlung	152 (51,4)	144 (49,5)
Acetylsalicylsäure	50 (16,9)	48 (16,5)
Natriumchlorid	54 (18,2)	37 (12,7)
Stomatologika	30 (10,1)	25 (8,6)
<b>Hals- und Rachentherapeutika</b>	<b>87 (29,4)</b>	<b>75 (25,8)</b>
Antiseptika	30 (10,1)	26 (8,9)
Andere Hals- und Rachentherapeutika	55 (18,6)	42 (14,4)
<b>Schilddrüsentherapie</b>	<b>43 (14,5)</b>	<b>51 (17,5)</b>
Schilddrüsenhormone	41 (13,9)	49 (16,8)
Levothyroxin	41 (13,9)	49 (16,8)
<b>Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen</b>	<b>124 (41,9)</b>	<b>136 (46,7)</b>
Nichtsteroidale Antiphlogistika zur topischen Anwendung	78 (26,4)	84 (28,9)
Zubereitungen mit Salicylsäure-Derivaten	50 (16,9)	52 (17,9)
Acetylsalicylsäure	50 (16,9)	48 (16,5)
<b>Nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin</b>	<b>43 (14,5)</b>	<b>43 (14,8)</b>
Nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin	43 (14,5)	43 (14,8)
<b>Urologika</b>	<b>118 (39,9)</b>	<b>86 (29,6)</b>
Alpha-Adrenozeptorantagonisten	48 (16,2)	41 (14,1)
Tamsulosin	33 (11,1)	31 (10,7)

<b>Therapeutische Subgruppe (ATC 2. Stufe) Chemische Subgruppe (ATC 4. Stufe) Bevorzugte WHO-Bezeichnung</b>	<b>Enfortumab Vedotin (N = 296) n (%)</b>	<b>Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) (N = 291) n (%)</b>
Andere Urologika	65 (22,0)	46 (15,8)
Vasoprotektoren	178 (60,1)	228 (78,4)
Corticosteroide	142 (48,0)	211 (72,5)
Dexamethason	44 (14,9)	187 (64,3)
Prednisolon	44 (14,9)	28 (9,6)
Betamethason	41 (13,9)	22 (7,6)
Hydrocortison	46 (15,5)	16 (5,5)
Heparine oder Heparinoide zur topischen Anwendung	29 (9,8)	31 (10,7)
Andere Mittel zur Behandlung von Hämorrhoiden und Analfissuren zur topischen Anwendung	34 (11,5)	14 (4,8)
Vitamine	71 (24,0)	66 (22,7)
Vitamin D und Analoga	32 (10,8)	27 (9,3)
Quelle: (10)		
1. Datenschnitt vom 15.07.2020		
Aufgeführt sind Arzneimittel, die zwischen dem Zeitpunkt der ersten Dosis (einschließlich) und dem Zeitpunkt der letzten Dosis + 30 Tage (einschließlich) des Studienmedikaments eingenommen wurden.		
Ein Arzneimittel, das in mehrere chemische und / oder therapeutische Codes eingeteilt werden kann, wird in allen chemischen und therapeutischen Codes aufgeführt.		
Abkürzungen: ACE: <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> ; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; WHO: World Health Organization		

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

In der Studie EV-301 waren in beiden Behandlungsarmen nahezu die Hälfte der Patienten in Westeuropa lokalisiert (41,9 % [Enfortumab Vedotin] bzw. 42,0 % [Chemotherapie]) und bei der Hälfte der Patienten die ethnische Herkunft Weiß (52,8 % [Enfortumab Vedotin] bzw. 50,5 % [Chemotherapie]).

In Deutschland erkranken Männer etwa um ein Vierfaches häufiger an einem UC als Frauen (26, 39). Auch dies spiegelt sich in den Charakteristika der Studienpopulation wider. So waren in der zugrundeliegenden Studie EV-301 mit 79,1 % (Enfortumab Vedotin) bzw. 75,6 % (Chemotherapie) der Patienten männlich. Im Vergleich zu den Daten des Robert Koch-Instituts waren die Patienten in der zugrundeliegenden Studie EV-301 mit 68,0 Jahre im Median etwas jünger als das angegebene mittlere Erkrankungsalter von 74 Jahren (26). Die Daten des Robert Koch-Instituts beziehen sich jedoch auf Patienten mit einem UC im Allgemeinen.

Auf Basis der nicht-interventionellen Studie EVOLVE (genauere Informationen sind in Modul 3A zu entnehmen), welche eine repräsentative Stichprobe an mUC-Patienten in Deutschland umfasst, bestätigt sich anhand eines Vergleichs von Patientencharakteristika, dass die aus der Studie EV-301 gewonnenen Erkenntnisse im AWG grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Tabelle 4-24).

Tabelle 4-24: Übersicht über die demographischen Charakteristika in der Studie EV-301 und der Studie EVOLVE (repräsentatives deutsches Patientenkollektiv)

<b>Demographie</b>	<b>Studie EV-301</b>	<b>Studie EVOLVE</b>
Geschlecht (%)		
Männlich	77,3 %	73,1 %
Weiblich	22,7 %	26,9 %
Alter (Median)	68,0 Jahre	68,3 Jahre
Körpergewicht (Median)	73,1 Kg	78,0 Kg
ECOG-Status (%)		
0	40,1 %	32,2 %
1	59,9 %	51,7 %
≥ 2	0,0 %	16,1 %
Quelle: (10, 39)		

Insgesamt sind daher die Ergebnisse des rekrutierten Patientenkollektivs der Studie EV-301 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 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
EV-301	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie EV-301 fand die Randomisierung der Patienten auf die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 nach erfolgter *Screening*-Periode statt. Die Studienteilnehmer wurden durch ein IRT erfasst. Die Behandlung wurde daraufhin zufällig auf den Enfortumab Vedotin-Arm oder eine Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) durch das IRT-System zugeordnet und die Verdeckung der Gruppenzuteilung folglich gewährleistet. Die Prüfarzte mussten jedem Studienteilnehmer vor Randomisierung einen der möglichen Wirkstoffe aus dem Kontrollarm zuordnen.

Bei der Studie EV-301 handelt es sich um eine *Open-Label* Studie, in der weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse zu minimieren, wurde der Zugriff auf die Daten unter Berücksichtigung der Behandlungszuordnung eingeschränkt und dokumentiert. Die Interimsanalyse wurde durch ein *Independent Data Analysis Center* (IDAC) durchgeführt und die Ergebnisse der Analyse wurden durch das IDMC überprüft.

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

Im Studienbericht und in der Publikation gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Darüber hinaus wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Effekte identifiziert. Mit 4,2 % (13 von 307 Patienten) aller in den

Vergleichsarm randomisierten Patienten (36), handelt es sich um einen vernachlässigbar geringen Cross-Over-Anteil ohne erwartbare Auswirkung auf den Effekt. Es kann daher von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen 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.

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben (OS)	Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)	Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)	Ansprechen	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30	EQ-5D VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ C30
EV-301	ja	ja	ja <sup>a</sup>	ja <sup>a</sup>	ja <sup>a</sup>	ja <sup>a</sup>	ja <sup>a</sup>
Studie	Unerwünschte Ereignisse (UE) inkl. SOC/PT	Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) inkl. SOC/PT	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) inkl. SOC/PT	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE inkl. SOC/PT	UE von besonderem Interesse (UEBI)	
EV-301	ja	ja	ja	ja	ja	ja	

a: Daten liegen ausschließlich zum 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 vor.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); EQ-5D: *European Quality of Life Five-Domain Scale*; PFS1: Progressionsfreies Überleben 1; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2; OS: Gesamtüberleben; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; SUE; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; VAS: *Visual Analogue Scale*.

### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

#### 4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie „Mortalität“ – RCT

##### 4.3.1.3.1.1.1 Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben (OS)“

Studie	Operationalisierung
EV-301	<p>Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglichem Grund. Es wurden alle aufgetretenen Ereignisse bis zum jeweiligen Datenschnitt berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese während der Einnahme der Studienmedikation oder nach Abbruch dieser aufgetreten sind.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnittes noch am Leben waren, wurden entweder zum letzten bekannten Zeitpunkt des Lebens oder zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Analyse, je nachdem was früher lag, zensiert. Alle Datumsangaben, die zur Bestimmung des Überlebensstatus hilfreich waren (z. B. Datum einer Laboruntersuchung, Datum der Verabreichung der Studienmedikation) wurden herangezogen, um das Datum des letzten bekannten Zeitpunkts des Lebens zu bestimmen. Patienten, die nach dem Datenschnitt verstorben sind oder bei denen der letzte bekannte Zeitpunkt des Lebens nach dem Datenschnitt lag, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnittes zensiert.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der Überlebensstatus wurde während der Behandlung mit der Studienmedikation sowie nach Abbruch der Studienmedikation zu folgenden Zeitpunkten dokumentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zu jeder Visite während der Behandlung</li> <li>• alle 56 Tage für Patienten, die die Studienmedikation vor Eintreten einer Krankheitsprogression abgebrochen haben (Nachbeobachtungsphase bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression)</li> <li>• alle drei Monate für Patienten bis zum Eintreten einer nachfolgenden Krankheitsprogression oder Initiierung einer weiteren Anti-Krebs-Therapie (Langzeitnachbeobachtung)</li> <li>• alle drei Monate im Rahmen der Überlebensnachbeobachtung</li> </ul> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ erfolgte eine Darstellung der <i>Time-to-event</i> Analyse und der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis des FAS.</p> <p>Berücksichtigt wurde der 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 sowie der 2. Datenschnitt vom 30.07.2021, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung, Nachbeobachtungsphase, Langzeit- und Überlebensnachbeobachtung beinhaltet.</p>
<p>Quelle: (10, 25)</p> <p>Abkürzungen: FAS: <i>Full-Analysis-Set</i></p>	

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-301	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie EV-301 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfer Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um die Integrität der Studie zu wahren und eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden die unverblindeten Studienergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt.

Zudem zählt das „Gesamtüberleben (OS)“ aufgrund seiner objektiven Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, welcher ohne subjektive Beeinflussung durch die Patienten oder Prüfer erhoben werden kann. Die fehlende Verblindung ist demnach für die Aussagekraft der Ergebnisse irrelevant und führt zu keiner Verzerrung auf Endpunktebene.

Der Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde anhand des FAS ausgewertet, welches der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; *Time-to-event* Analyse)

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>OS – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					
EV-301	134/301 (44,5)	12,88 [10,58; 15,21]	167/307 (54,4)	8,97 [8,05; 10,74]	0,70 [0,56; 0,89] p = 0,0028
<b>OS – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					
EV-301	207/301 (68,8)	12,91 [11,01; 14,92]	237/307 (77,2)	8,94 [8,25; 10,25]	0,70 [0,58; 0,85] p = 0,0003
Quelle: (40, 41)					
a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.					
b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test.					
Abkürzungen: ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; OS: Gesamtüberleben.					

In der Studie EV-301 starben insgesamt 44,5 % (134/301) der Patienten unter einer Therapie mit Enfortumab Vedotin sowie 54,4 % (167/307) der Patienten im Chemotherapie-Arm. Das mediane OS im Enfortumab Vedotin-Arm betrug 12,88 Monate (95 %-KI [10,58; 15,21]) bzw. 8,97 Monate (95 %-KI [8,05; 10,74]) in der Kontrollgruppe. Dies entspricht einem Unterschied im medianen Überleben von 3,91 Monaten zugunsten von Enfortumab Vedotin. Die Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt des Datenschnittes zu versterben war unter einer Therapie mit Enfortumab Vedotin um 30 % niedriger als im Chemotherapie-Arm. Der Unterschied war statistisch signifikant (HR: 0,70 (95 %-KI [0,56; 0,89]); p = 0,0028; 1. Datenschnitt; siehe Abbildung 4).

Die Robustheit des Ergebnisses zum primären Endpunkt konnte im Rahmen, der im Studienbericht a priori geplanten Sensitivitätsanalysen, bestätigt werden. So ergab sich neben der unstratifizierten Analyse (HR: 0,719 (95 %-KI [0,572; 0,903]); p = 0,004) ebenfalls auf Basis der RPSFT-Methode (HR: 0,705 (95 %-KI [0,516; 0,853]); p = 0,002) und des IPCW-Modells (HR: 0,630 (95 %-KI [0,435; 0,912]); p = 0,002) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin. Ebenfalls zeigte sich in der ad hoc Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der aktuellen Stratifizierungsfaktoren Enfortumab Vedotin als die statistisch signifikant überlegene Behandlung (HR: 0,712 (95 %-KI [0,562; 0,901]), p = 0,004) (10, 42).

In der Studie EV-301 starben insgesamt 68,8 % (207/301) der Patienten unter einer Therapie mit Enfortumab Vedotin sowie 77,2 % (237/307) der Patienten im Chemotherapie-Arm. Der Unterschied im medianen Überleben betrug 3,97 Monate zugunsten von Enfortumab Vedotin. Die Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt des Datenschnittes zu versterben war unter einer Therapie mit Enfortumab Vedotin um 30 % niedriger als im Chemotherapie-Arm (HR: 0,70 (95 %-KI [0,58; 0,85]); p = 0,0003; 2. Datenschnitt; siehe Abbildung 5). Auch anhand des 2. Datenschnittes sind die erzielten statistisch signifikanten Vorteile unter Enfortumab Vedotin hinsichtlich des Gesamtüberlebens als robust zu erachten.

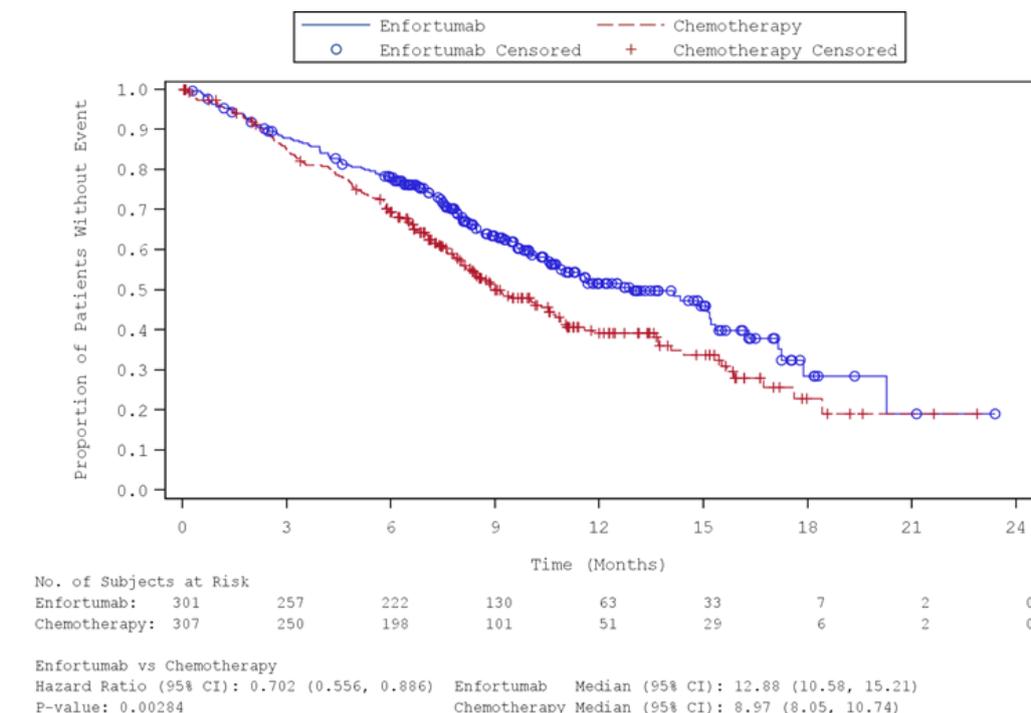


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (43)

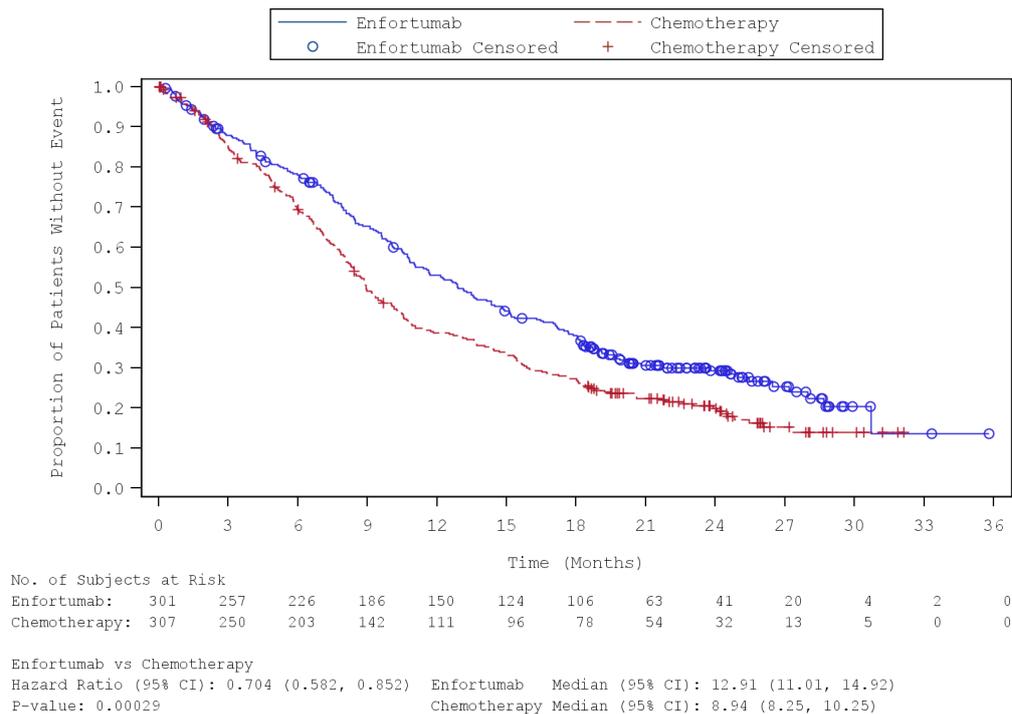


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ (FAS) –  
 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (44)

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

Die Durchführung einer Meta-Analyse war im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich, da mit der Studie EV-301 nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

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

**4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie „Morbidity“ – RCT****4.3.1.3.1.2.1 Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ – RCT**

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“

Studie	Operationalisierung
EV-301	<p>Das PFS1 wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Eintreten einer radiologischen Krankheitsprogression (gemäß RECIST Version 1.1), beurteilt durch den Prüfarzt, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p>Eine Krankheitsprogression war definiert als eine mindestens 20 %-ige Zunahme der Summe der Durchmesser (längste für nicht nodale Läsionen, kurze Achse für nodale Läsionen) der Zielläsionen, wobei als Referenzwert die kleinste Summe der Durchmesser in der Studie (dies schließt die Summe zu Studienbeginn ein, wenn diese die kleinste im Verlauf der Studiendauer war) herangezogen wurden. Zusätzlich zur relativen Zunahme um 20 %, musste die Summe auch einer absoluten Zunahme von mindestens 5 mm entsprechen. Das Auftreten von einer oder mehreren neuen Läsionen wurde ebenfalls als Krankheitsprogression gewertet.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes weder eine Krankheitsprogression erfahren haben noch gestorben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung oder dem Datum der Randomisierung (sofern keine Beurteilung nach Studienbeginn vorliegt) zensiert. Patienten, die eine neue Anti-Krebs-Therapie vor Eintreten einer Krankheitsprogression erhalten haben, werden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung vor der Initiierung einer neuen Anti-Krebs-Therapie zensiert. Weiterhin werden Patienten mit einer Krankheitsprogression oder Tod nach mehr als einer fehlenden Beurteilung der Erkrankung zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung vor den fehlenden Krankheitsbeurteilungen zensiert.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Bildgebende Verfahren (u. a. Computertomographie [CT] / Magnetresonanztomographie [MRT]) wurden innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn und dann alle 56 Tage (<math>\pm 7</math> Tage) ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zur radiologischen Krankheitsprogression, <i>Lost to Follow-up</i>, Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten oder Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie durchgeführt. Um die Vergleichbarkeit der jeweiligen Beurteilungen eines Patienten zu gewährleisten, sollten die zu Beginn der Studie verwendeten bildgebenden Verfahren während der gesamten Studie herangezogen werden.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ erfolgte eine Darstellung der <i>Time-to-event</i> Analyse und der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis des FAS.</p> <p>Zur Beurteilung der Robustheit des Ergebnisses wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, welche die Patienten mit einer Krankheitsprogression oder Tod nach mehr als einer fehlenden Krankheitsbeurteilung im Vergleich zur Primäranalyse nicht zensiert.</p> <p>Berücksichtigt wurde der 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 sowie der 2. Datenschnitt vom 30.07.2021, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Nachbeobachtungsphase (für Patienten, die die Studienmedikation vor Krankheitsprogression abgebrochen haben und noch keine neue Anti-Krebs-Therapie begonnen haben) beinhaltet.</p>

Studie	Operationalisierung
Quelle: (10, 25)	
Abkürzungen: CT: Computertomographie; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; MRT: Magnetresonanztomographie; PFS 1: Progressionsfreies Überleben 1; RECIST: <i>Response Evaluation Criteria Solid Tumors</i> .	

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 den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ 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-301	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie EV-301 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um die Integrität der Studie zu wahren und eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden die unverblindeten Studienergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt.

Für die Beurteilung einer radiologischen Progression liegen klar definierte Kriterien nach RECIST Version 1.1 vor, weshalb nicht von einer potenziellen Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns ausgegangen werden kann. Diese Einstufung ist im Einklang mit der Bewertungspraxis des IQWiG, welches zu der Schlussfolgerung kommt, dass die fehlende Verblindung keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten besitzt.

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ wurde anhand des FAS ausgewertet, welches der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; *Time-to-event* Analyse)

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>PFS1 – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					
EV-301	201/301 (66,8)	5,55 [5,32; 5,82]	231/307 (75,2)	3,71 [3,52; 3,94]	0,62 [0,51; 0,75] p < 0,0001
<b>PFS1 – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					
EV-301	231/301 (76,7)	5,55 [5,32; 6,28]	248/307 (80,8)	3,71 [3,52; 3,94]	0,63 [0,53; 0,76] p < 0,0001
<b>PFS1 (Sensitivitätsanalyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					
EV-301	204/301 (67,8)	5,55 [5,32; 6,08]	234/307 (76,2)	3,71 [3,52; 3,98]	0,62 [0,51; 0,75] p < 0,0001
<b>PFS1 (Sensitivitätsanalyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					
EV-301	238/301 (79,1)	5,55 [5,36; 6,34]	256/307 (83,4)	3,75 [3,55; 4,07]	0,63 [0,53; 0,76] p < 0,0001
<b>PFS1 (Einzelkomponente: radiologische Krankheitsprogression) – 1. Datenschnitt</b>					
EV-301	172/301 (57,1)	5,78 [5,55; 7,20]	195/307 (63,5)	4,04 [3,75; 5,42]	0,60 [0,49; 0,75] p < 0,0001
<b>PFS1 (Einzelkomponente: radiologische Krankheitsprogression) – 2. Datenschnitt</b>					
EV-301	201/301 (66,8)	6,08 [5,55; 7,29]	211/307 (68,7)	4,07 [3,75; 5,52]	0,63 [0,51; 0,77] p < 0,0001
Quelle: (45, 46)					
a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.					
b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test.					
Abkürzungen: ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; PFS 1: Progressionsfreies Überleben 1.					

Die mediane Zeit bis zu einer Krankheitsprogression betrug im Enfortumab Vedotin-Arm 5,55 Monate (95 %-KI [5,32; 5,82]) und im Chemotherapie-Arm 3,71 Monate (95 %-KI [3,52; 3,94]), welches einer Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens um 1,84 Monate entspricht. Die Hazard Ratio von 0,62 (95 %-KI [0,51; 0,75]; p < 0,0001; siehe Abbildung 6) war statistisch signifikant zugunsten von Enfortumab Vedotin. Demnach war die Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt des

Datenschnittes im Interventionsarm um 38 % niedriger eine Krankheitsprogression im Vergleich zu einer Chemotherapie zu erfahren (1. Datenschnitt).

Das Ergebnis der Primäranalyse wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalyse, in welcher die Patienten mit mindestens zwei aufeinanderfolgenden fehlenden Krankheitsbeurteilung nicht zensiert wurden, bestätigt (HR: 0,62 (95 %-KI [0,51; 0,75]);  $p < 0,0001$ ; 1. Datenschnitt; siehe Abbildung 7). Die Robustheit des Ergebnisses konnte ebenso im Rahmen der im Studienbericht a priori geplanten Sensitivitätsanalysen anhand einer unstratifizierten Analyse bestätigt werden (HR: 0,645 (95 %-KI [0,533; 0,780]);  $p < 0,001$ ; 1. Datenschnitt) (10).

Die Verlängerung des PFS1 unter Enfortumab Vedotin war im 2. Datenschnitt mit medianen 1,84 Monaten (5,55 Monate [Enfortumab Vedotin] vs. 3,71 Monate [Chemotherapie]) identisch zum 1. Datenschnitt. Die HR von 0,63 (95 %-KI [0,53; 0,76];  $p < 0,0001$ ; siehe Abbildung 9) war statistisch signifikant zugunsten von Enfortumab Vedotin. Demnach war die Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt des Datenschnittes im Interventionsarm um 37 % niedriger eine Krankheitsprogression im Vergleich zu einer Chemotherapie zu erfahren (2. Datenschnitt).

Das Ergebnis der Primäranalyse wurde auch anhand der durchgeführten Sensitivitätsanalyse bestätigt (HR: 0,63 (95 %-KI [0,53; 0,76];  $p < 0,0001$ ; 2. Datenschnitt; siehe Abbildung 10).

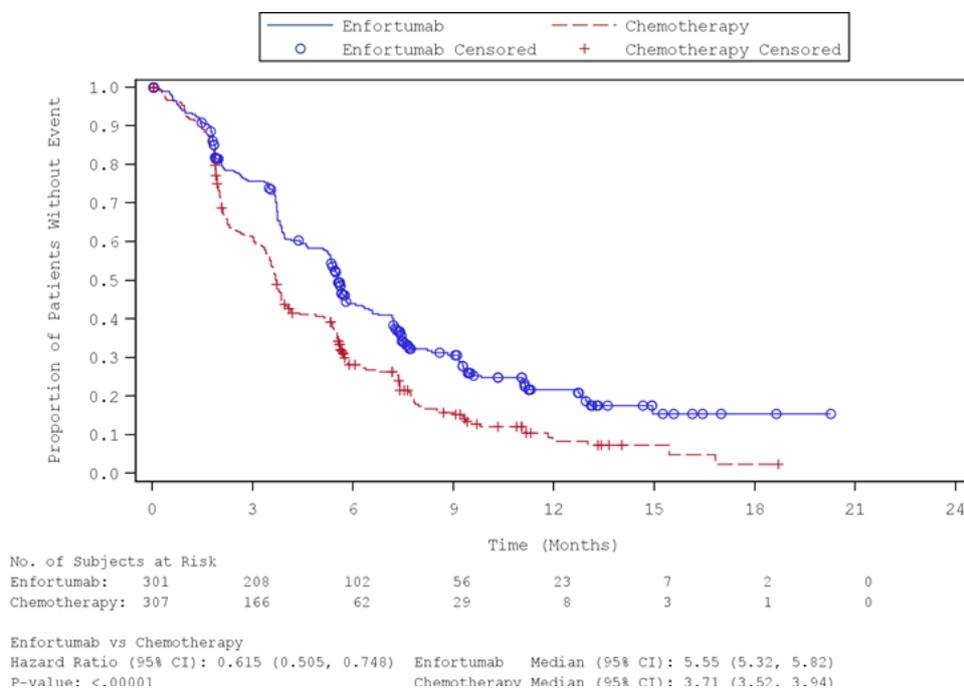


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (47)

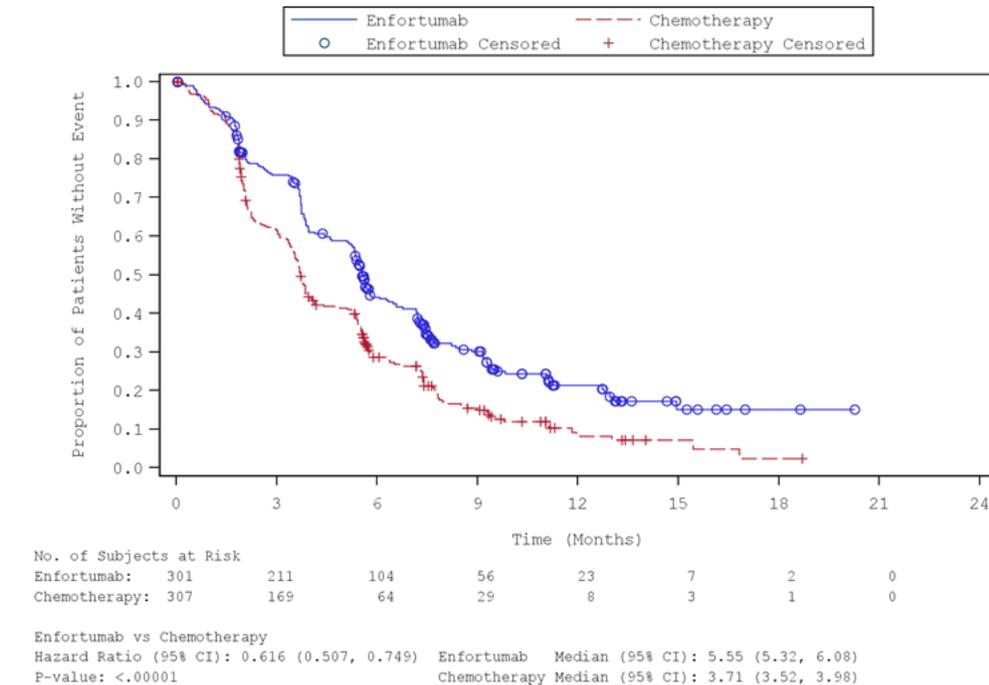


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1 (Sensitivitätsanalyse)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
Quelle: (47)

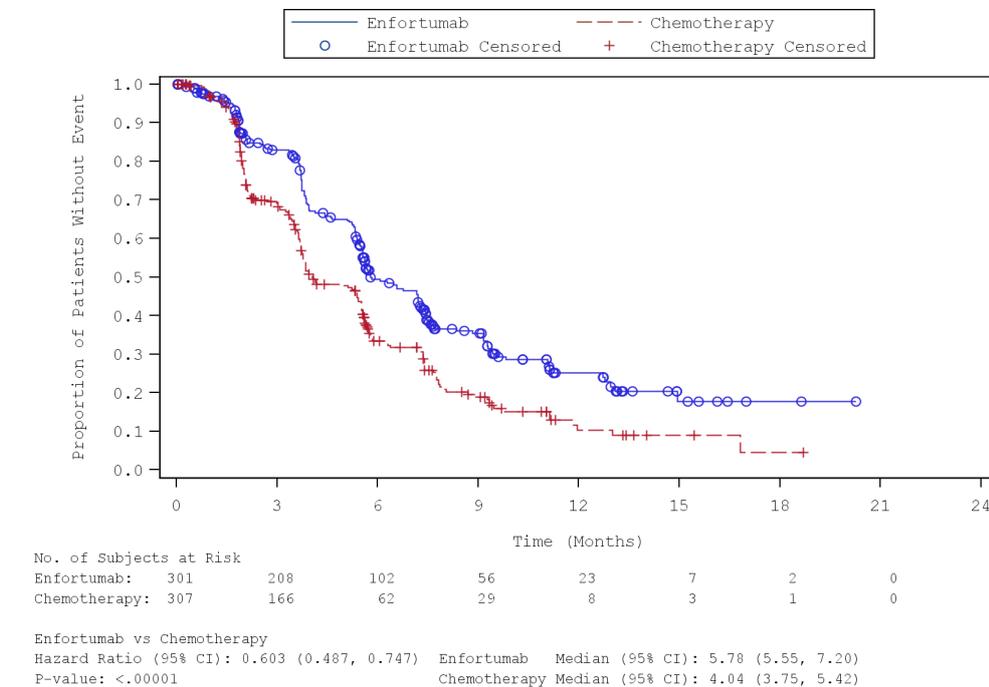


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1 (Einzelkomponente: radiologische Krankheitsprogression)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
Quelle: (47)

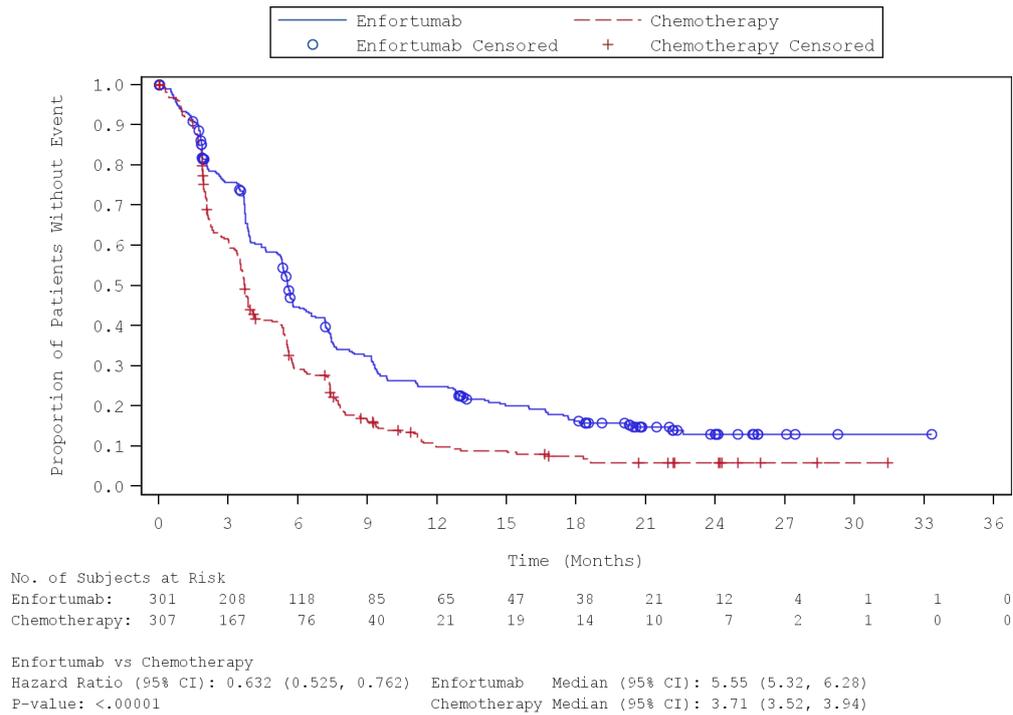


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1“ (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (48)

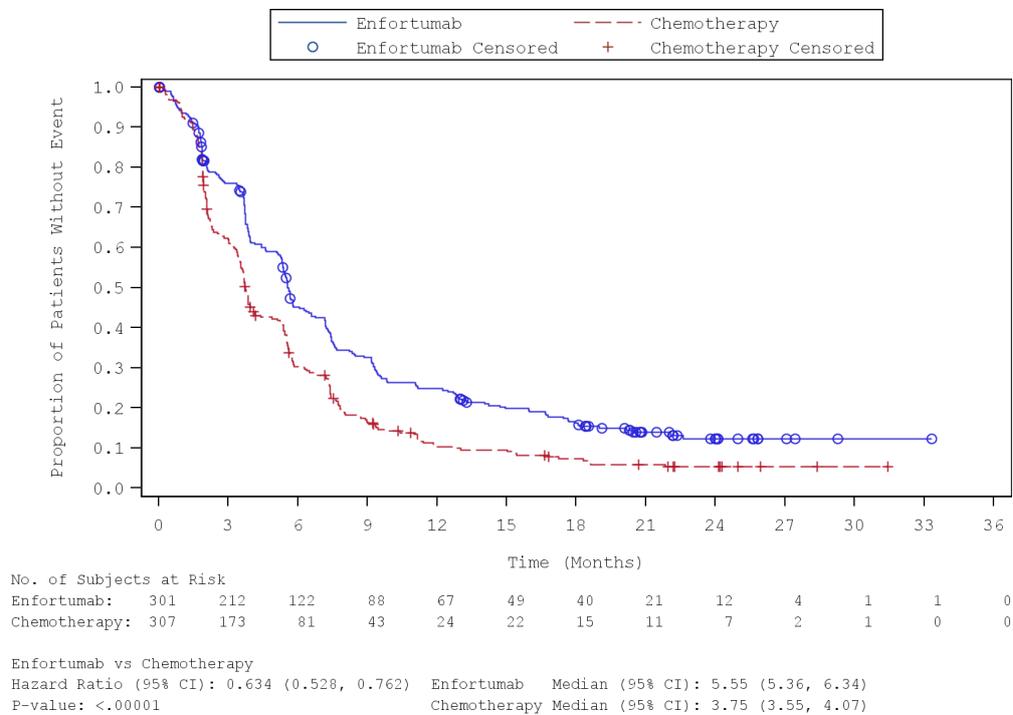


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1 (Sensitivitätsanalyse)“ (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (48)

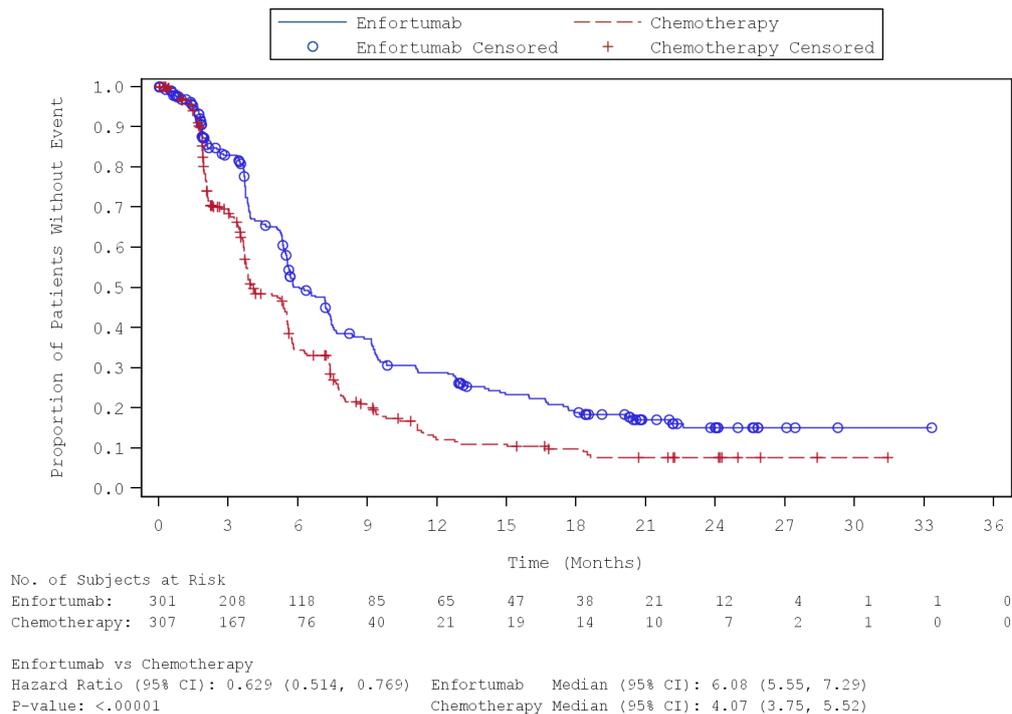


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1 (Einzelkomponente: radiologische Krankheitsprogression)“ (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (48)

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

Die Durchführung einer Meta-Analyse war im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich, da mit der Studie EV-301 nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

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

#### 4.3.1.3.1.2.2 Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)“ – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)“

Studie	Operationalisierung
EV-301	<p>Das PFS2 wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Auftreten einer Krankheitsprogression nach Initiierung einer neuen Anti-Krebs-Therapie oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat. Sofern eine Krankheitsprogression unter der nachfolgenden Therapie nicht zuverlässig bestimmt werden konnte, wurde das PFS2 als der Beginn einer neuen Behandlung oder dem Tod, je nachdem was zuerst eintrat, definiert.</p> <p>Die Definition einer Krankheitsprogression kann dem Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 entnommen werden.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patienten, die noch am Leben waren und bei denen noch keine Krankheitsprogression unter der nachfolgenden Therapie beobachtet werden konnte, werden zum letzten bekannten Datum des Lebens und ohne Vorliegen einer zweiten Krankheitsprogression zensiert. Sofern Patienten noch keine neue Anti-Krebs-Therapie erhalten, jedoch die Studienmedikation erhalten haben, werden diese zum Zeitpunkt der letzten Einnahme der Studienmedikation oder zum Datenschnitt (für Patienten unter Behandlung) zensiert. Patienten, die weder die Studienmedikation noch eine neue Anti-Krebs-Therapie erhalten haben, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Bildgebende Verfahren (u. a. CT / MRT) wurden innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn und dann alle 56 Tage (<math>\pm 7</math> Tage) ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zur radiologischen Krankheitsprogression, <i>Lost to Follow-up</i>, Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten oder Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie durchgeführt. Um die Vergleichbarkeit der jeweiligen Beurteilungen eines Patienten zu gewährleisten, sollten die zu Beginn der Studie verwendeten bildgebenden Verfahren während der gesamten Studie verwendet werden.</p> <p>Nach Beurteilung der Krankheitsprogression durch den Prüfarzt (PFS1) wurden die Patienten gemäß den am Standort des Studienzentrums gültigen Leitlinien, aber mindestens alle drei Monate, im Rahmen der Langzeitnachbeobachtung hinsichtlich des Überlebensstatus und einer Krankheitsprogression unter der neuen Anti-Krebs-Therapie beobachtet. Die Nachbeobachtung wurde bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression oder dem Beginn einer weiteren Anti-Krebs-Therapie, je nachdem, was zuerst eintrat, fortgesetzt.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)“ erfolgte eine Darstellung der <i>Time-to-event</i> Analyse und der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis des FAS.</p> <p>Berücksichtigt wurde der 1. Datenschnitt vom 15.07.2020, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Nachbeobachtungsphase sowie der Langzeitnachbeobachtung beinhaltete.</p>
<p>Quelle: (10, 25)</p> <p>Abkürzungen: CT: Computertomographie; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i>; MRT: Magnetresonanztomographie; PFS 2: Progressionsfreies Überleben 2.</p>	

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)“ 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-301	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der Studie EV-301 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um die Integrität der Studie zu wahren und eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden die unverblindeten Studienergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt.

Für die Beurteilung einer radiologischen Progression liegen klar definierte Kriterien nach RECIST Version 1.1 vor, weshalb nicht von einer potenziellen Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns ausgegangen werden kann. Auch der Behandlungswechsel im Falle eines Fehlens an Informationen zur Krankheitsprogression ist objektiv bestimmbar. Diese Einstufung ist im Einklang mit der Bewertungspraxis des IQWiG, welches zu der Schlussfolgerung kommt, dass die fehlende Verblindung keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten besitzt.

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)“ wurde anhand des FAS ausgewertet, welches der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS2) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Time-to-event Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	
<b>PFS2</b>					
EV-301	152/301 (50,5)	9,63 [8,21; 10,58]	195/307 (63,5)	7,00 [6,54; 8,05]	0,62 [0,50; 0,77] p < 0,0001
<b>PFS2 (Einzelkomponente: radiologische Progression)</b>					
EV-301	36/301 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	54/307 (17,6)	18,69 [12,16; n. e.]	0,52 [0,34; 0,80] p = 0,0023
<b>PFS2 (Einzelkomponente: Sonstige PFS2-Ereignisse)</b>					
EV-301	22/301 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	24/307 (7,8)	20,27 [20,27; n. e.]	0,74 [0,41; 1,34] p = 0,3159
Quelle: (45)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.					
b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test.					
Abkürzungen: ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; PFS 2: Progressionsfreies Überleben 2.					

Eine Krankheitsprogression unter der nachfolgenden Therapie nach der Studienmedikation erfuhren 50,5 % im Enfortumab Vedotin-Arm und 63,5 % der Patienten im Chemotherapie-Arm (1. Datenschnitt). Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression nach Initiierung einer neuen Anti-Krebs-Therapie betrug 9,63 Monate (95 %-KI [8,21; 10,58]) unter der Therapie mit Enfortumab Vedotin und 7,00 Monate (95 %-KI [6,54; 8,05]) in der Vergleichsgruppe. Dies entspricht einer Verlängerung des krankheitsprogressionsfreien Überlebens um 2,63 Monate. Enfortumab Vedotin zeigte sich anhand der HR von 0,62 (95 %-KI [0,50; 0,77]; p < 0,0001; 1. Datenschnitt) als statistisch signifikant überlegene Behandlung. Demnach war die Wahrscheinlichkeit für eine Krankheitsprogression unter der nachfolgenden Behandlung im Interventionsarm um 38 % niedriger als im Chemotherapie-Arm. Die Folgetherapien in der Studie EV-301 sind in Tabelle 4-36 aufgeführt.

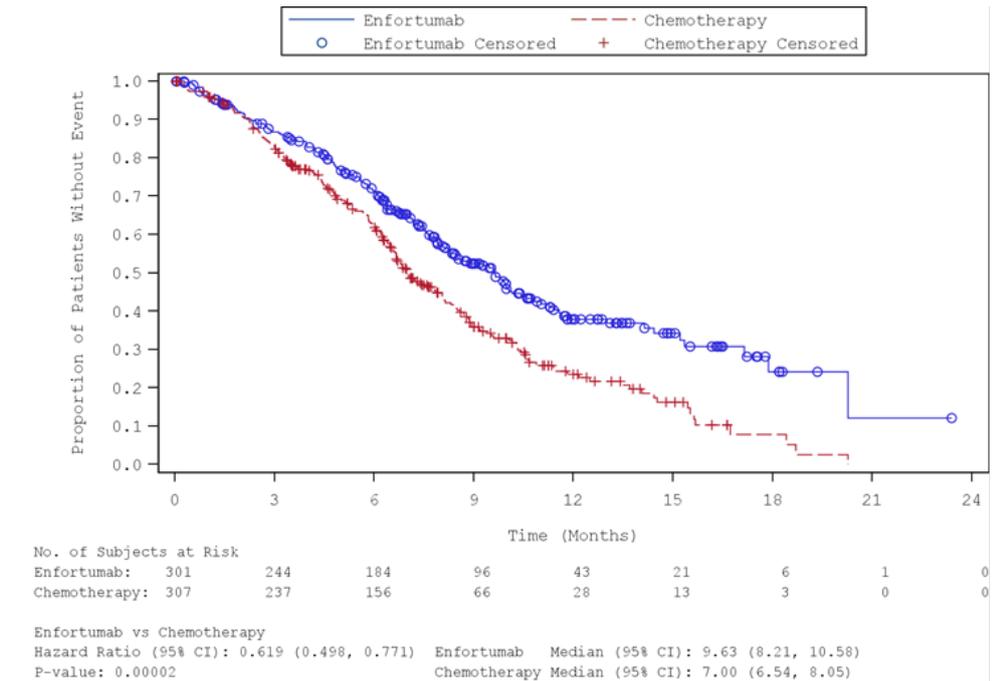


Abbildung 12:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (47)

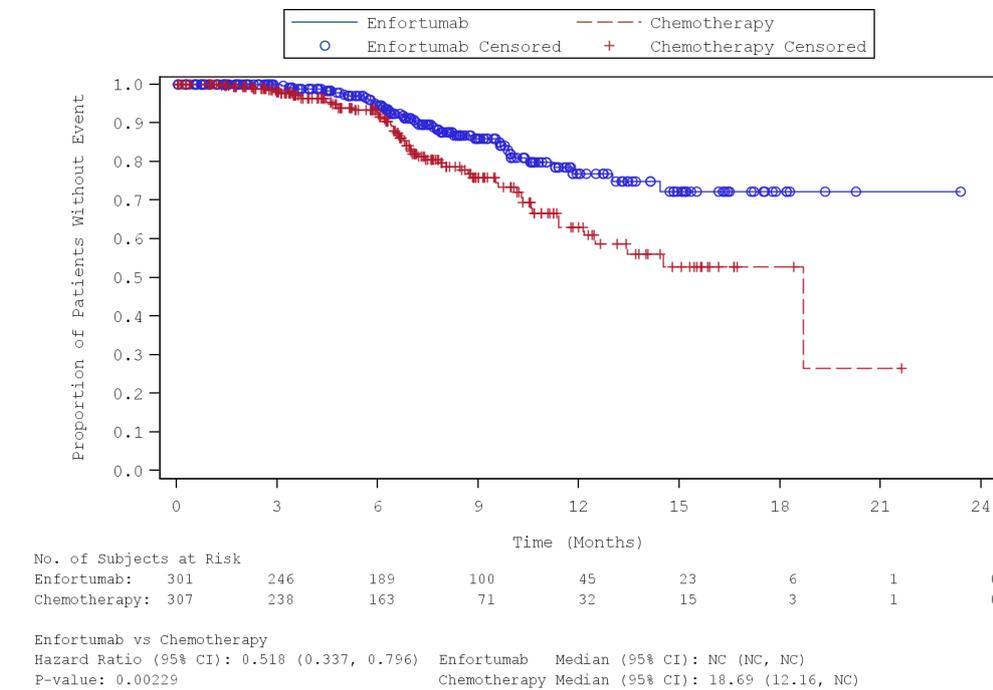


Abbildung 13:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2 – Einzelkomponente: radiologische Progression“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (47)

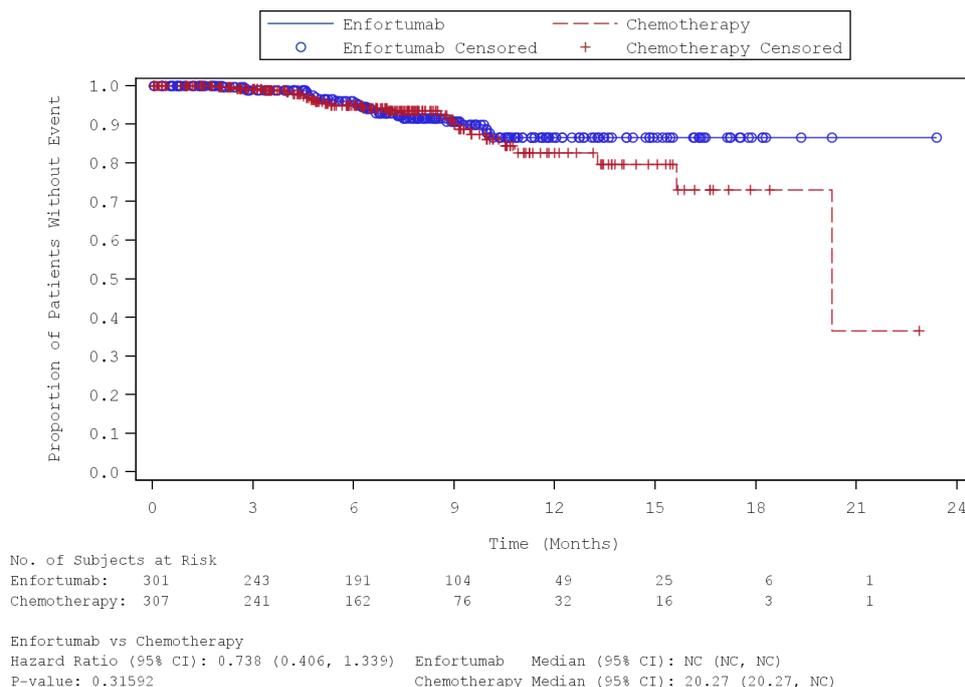


Abbildung 14:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2 – Einzelkomponente: Sonstige PFS2-Ereignisse“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (47)

Tabelle 4-36: Systemische Folgetherapien (Anti-Krebs) in der Studie EV-301 (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Studie	Enfortumab Vedotin (N = 301) n (%)	Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) (N = 307) n (%)
<b>EV-301</b>		
<b>Insgesamt</b>	<b>95 (31,6)</b>	<b>102 (33,2)</b>
Paclitaxel	19 (6,3)	18 (5,9)
Kombinationen aus antineoplastischen Wirkstoffen	13 (4,3)	12 (3,9)
Pembrolizumab	8 (2,7)	17 (5,5)
Carboplatin mit Gemcitabin	7 (2,3)	4 (1,3)
Docetaxel	9 (3,0)	2 (0,7)
Sacituzumab-Govitecan	1 (0,3)	8 (2,6)
Vinflunin	9 (3,0)	0 (0,0)
Cisplatin mit Gemcitabin	4 (1,3)	4 (1,3)
Erdafitinib	4 (1,3)	4 (1,3)
Enfortumab Vedotin	3 (1,0)	4 (1,3)
Pemetrexed	4 (1,3)	3 (1,0)

<b>Studie</b> <b>EV-301</b>	<b>Enfortumab Vedotin</b> <b>(N = 301)</b> <b>n (%)</b>	<b>Chemotherapie</b> <b>(Paclitaxel, Docetaxel</b> <b>oder Vinflunin)</b> <b>(N = 307)</b> <b>n (%)</b>
Cisplatin mit Doxorubicin/Methotrexat/Vinblastin	2 (0,7)	4 (1,3)
Carboplatin	0 (0,0)	4 (1,3)
Carboplatin mit Paclitaxel	2 (0,7)	2 (0,7)
Cisplatin; Gemcitabin; Paclitaxel	0 (0,0)	4 (1,3)
Gemcitabin mit Paclitaxel	3 (1,0)	1 (0,3)
Atezolizumab	1 (0,3)	2 (0,7)
Cisplatin	1 (0,3)	2 (0,7)
Cisplatin mit Gemcitabin hydrochlorid	1 (0,3)	2 (0,7)
Abemaciclib	1 (0,3)	1 (0,3)
Afatinib	2 (0,7)	0 (0,0)
Carboplatin mit Gemcitabin hydrochlorid	0 (0,0)	2 (0,7)
Cisplatin; Methotrexat; Vinblastin	1 (0,3)	1 (0,3)
Derazantinib	1 (0,3)	1 (0,3)
Gemcitabin	1 (0,3)	1 (0,3)
Ibrutinib	1 (0,3)	1 (0,3)
Antineoplastische Arzneimittel in der Erprobung	1 (0,3)	1 (0,3)
Ipilimumab mit Nivolumab	0 (0,0)	2 (0,7)
Pertuzumab mit Trastuzumab	2 (0,7)	0 (0,0)
AZD 1775	0 (0,0)	1 (0,3)
Krebsimpfstoffe, therapeutisch	1 (0,3)	0 (0,0)
Casodex mit Zoladex	0 (0,0)	1 (0,3)
Cisplatin mit Paclitaxel	1 (0,3)	0 (0,0)
Debio 1347	1 (0,3)	0 (0,0)
Doxorubicin	0 (0,0)	1 (0,3)
Durvalumab	1 (0,3)	0 (0,0)
Lenvatinib	0 (0,0)	1 (0,3)
Monoklonale Antikörper	0 (0,0)	1 (0,3)
Ribociclib	1 (0,3)	0 (0,0)
Rucaparib	0 (0,0)	1 (0,3)
Sunitinib	0 (0,0)	1 (0,3)
Temsirolimus	0 (0,0)	1 (0,3)
Tuberkulin	0 (0,0)	1 (0,3)

Studie EV-301	Enfortumab Vedotin (N = 301) n (%)	Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) (N = 307) n (%)
Quelle: (10) 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 Abkürzungen: n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung		

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

Die Durchführung einer Meta-Analyse war im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich, da mit der Studie EV-301 nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

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

#### 4.3.1.3.1.2.3 Endpunkt „Ansprechen“ – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts „Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
EV-301	<p>Der Endpunkt „Ansprechen“ wird gemäß den nachfolgenden Kategorien dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechen (ORR) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ansprechrate</li> <li>○ Zeit bis zum Ansprechen</li> </ul> </li> <li>• Dauer des Ansprechens (DOR)</li> <li>• Krankheitskontrolle (DCR) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Krankheitskontrollrate</li> <li>○ Zeit bis zur Krankheitskontrolle</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Gesamtansprechrage (ORR)</i></p> <p>Die ORR wurde definiert als der Anteil an Patienten mit einem besten Ansprechen (BOR), welches einem bestätigten vollständigen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1, beurteilt durch den Prüfarzt, entsprach.</p> <p>Ein vollständiges Ansprechen war definiert als das Verschwinden aller Ziel- und nicht-Ziel-Läsionen. Alle pathologischen Lymphknoten mussten eine Reduktion der kurzen Achse auf &lt; 10 mm gegenüber der Messung zu Studienbeginn aufweisen.</p> <p>Ein partielles Ansprechen war definiert als eine mindestens 30 %-ige Abnahme der Summe der Durchmesser (längste für nicht nodale Läsionen, kurze Achse bei nodalen Läsionen) der Zielläsionen im Vergleich zur Summe der Durchmesser bei Studienbeginn als Referenzwert.</p> <p><i>Dauer des Ansprechens (DOR)</i></p> <p>Die Dauer des Ansprechens (DOR) wurde definiert als der Zeitraum vom Datum des ersten durch den Prüfarzt bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechens (was zuerst erfasst wurde) bis zum Datum einer dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod, je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p>Die Definition einer Krankheitsprogression kann dem Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 entnommen werden.</p> <p><i>Krankheitskontrollrate (DCR)</i></p> <p>Die Krankheitskontrollrate (DCR) wurde definiert als der Anteil an Patienten mit einem BOR eines bestätigten CR oder PR sowie einer stabilen Erkrankung basierend auf RECIST-Kriterien Version 1.1, beurteilt durch den Prüfarzt.</p> <p>Eine stabile Erkrankung (SD) war definiert als eine weder ausreichend große Abnahme für eine PR noch ausreichend große Zunahme für eine Krankheitsprogression, wobei die kleinste Summe der Durchmesser (für jeweilige Definition siehe partielles Ansprechen und Krankheitsprogression) unter Behandlung als Referenzwert herangezogen wurde.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p><i>Dauer des Ansprechens</i></p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes weder eine Krankheitsprogression erfahren haben noch gestorben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung oder dem Datum der ersten CR / PR (sofern keine radiologische Beurteilung nach Studienbeginn vorliegt) zensiert. Patienten, die eine neue Anti-Krebs-Therapie vor der radiologischen Beurteilung erhalten haben, werden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung vor der Initiierung einer neuen Anti-Krebs-Therapie zensiert. Weiterhin werden Patienten mit einer Krankheitsprogression oder Tod nach mehr als einer fehlenden Beurteilung der Erkrankung zum</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung vor den fehlenden Krankheitsbeurteilungen zensiert</p> <p>Der „Zeit bis zum Ansprechen“ sowie der „Zeit bis zur Krankheitskontrolle“ lagen keine Zensierungsregeln zugrunde.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Bildgebende Verfahren (u. a. CT / MRT) wurden innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn und dann alle 56 Tage (<math>\pm 7</math> Tage) ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zur radiologischen Krankheitsprogression, <i>Lost to Follow-up</i>, Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten oder Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie durchgeführt. Um die Vergleichbarkeit der jeweiligen Beurteilungen eines Patienten zu gewährleisten, sollten die zu Beginn der Studie verwendeten bildgebenden Verfahren während der gesamten Studie verwendet werden.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Ansprechen“ erfolgte eine Darstellung der dichotomen Analyse für die Gesamtansprechrates und Krankheitskontrollrate sowie eine Darstellung der <i>Time-to-event</i> Analyse und der Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens sowie der Zeit bis zur Krankheitskontrolle auf Basis des RES.</p> <p>Berücksichtigt wurde der 1. Datenschnitt vom 15.07.2020, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Nachbeobachtungsphase beinhaltet.</p>
Quelle: (10, 25)	<p>Abkürzungen: BOR: Bestes Ansprechen (<i>best overall response</i>); CT: Computertomographie; CR: vollständiges Ansprechen (<i>complete response</i>); DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; MRT: Magnetresonanztomographie; ORR: <i>Gesamtansprechrates</i>; PR: partielles Ansprechen (<i>partial response</i>); RECIST: <i>Response Evaluation Criteria Solid Tumors</i>; RES: <i>Response-Evaluable-Set</i>; SD: Stabile Erkrankung (<i>stable disease</i>).</p>

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-301	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der Studie EV-301 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um die Integrität der Studie zu wahren und eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden die unverblindeten Studienergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt.

Für die Beurteilung des Ansprechens liegen klar definierte Kriterien nach RECIST Version 1.1 vor, weshalb nicht von einer potenziellen Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns ausgegangen werden kann. Diese Einstufung ist im Einklang mit der Bewertungspraxis des IQWiG, welches zu der Schlussfolgerung kommt, dass die fehlende Verblindung keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten besitzt.

Der Endpunkt „Ansprechen“ wurde anhand des RES ausgewertet, welches alle Patienten des FAS beinhaltete, die zu Studienbeginn eine messbare Erkrankung (gemäß RECIST Version 1.1) nach Einschätzung des Prüfarztes aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Ansprechen“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RES; Dichotome Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin	Chemotherapie	Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	ARR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Gesamtansprechrte (ORR)</b>					
EV-301	117/288 (40,6)	53/296 (17,9)	3,23 [2,20; 4,73] p < 0,0001	2,25 [1,70; 2,97] p < 0,0001	0,23 [0,16; 0,30] p < 0,0001
<i>Art des Ansprechens</i>					
Vollständiges Ansprechen	14/288 (4,9)	8/288 (2,7)	–	–	–
Partielles Ansprechen	103/288 (35,8)	45/288 (15,2)	–	–	–
<b>Krankheitskontrollrate (DCR)</b>					
EV-301	207/288 (71,9)	158/296 (53,4)	2,39 [1,67; 3,41] p < 0,0001	1,33 [1,17; 1,50] p < 0,0001	0,19 [0,11; 0,26] p < 0,0001
Quelle: (45) 1. Datenschnitt: 15.07.2020 a: Adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; DCR: Krankheitskontrollrate; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; OR: <i>Odds Ratio</i> ; ORR: Gesamtansprechrte; RR: Relatives Risiko.					

Unter der Behandlung mit Enfortumab Vedotin zeigten 40,6 % der Patienten ein Gesamtansprechen (1. Datenschnitt). Darunter erreichten 4,9 % der Patienten ein vollständiges und 35,8 % der Patienten ein partielles Ansprechen. Im Chemotherapie-Arm lag die Gesamtansprechrte hingegen nur bei 17,9 %. Von den Patienten mit einem Gesamtansprechen erzielten 2,7 % der Patienten ein vollständiges und 15,2 % ein partielles Ansprechen im Chemotherapie-Arm. Insgesamt führte die Behandlung mit Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie zu einem statistisch signifikant erhöhten (RR: 2,25 (95 %-KI [1,70; 2,97]));  $p < 0,0001$ ) Gesamtansprechen. Der Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin konnte über alle Effektschätzer hinweg beobachtet werden ( $p < 0,0001$ ). Das statistisch signifikant höhere absolute Therapieansprechen um 23 % im Enfortumab Vedotin-Arm verdeutlicht den medizinischen Nutzen der Intervention in diesem nahezu austerapierten Patientenkollektiv (1. Datenschnitt).

Auch die Krankheitskontrollrate war unter Enfortumab Vedotin statistisch signifikant erhöht (RR: 1,33 (95 %-KI [1,17; 1,50]));  $p < 0,0001$ ; 1. Datenschnitt). Während im Enfortumab Vedotin-Arm 71,9 % der Patienten eine Krankheitskontrolle erreichten, lag der Anteil im Chemotherapie-Arm nur bei 53,4 % der Patienten. Der statistisch signifikante Unterschied zeigte sich über alle berechneten Effektschätzer ( $p < 0,0001$ ; 1. Datenschnitt).

Sowohl die Auswertung zur Gesamtansprechrates (50,7 % [Enfortumab Vedotin] vs. 28,4 % [Chemotherapie];  $p < 0,0001$ ) als auch zur Krankheitskontrollrate (72,2 % [Enfortumab Vedotin] vs. 54,1 % [Chemotherapie];  $p < 0,0001$ ) war anhand der durchgeführten Sensitivitätsanalyse ohne notwendige Bestätigung des besten Ansprechens durch den Prüfarzt zum 1. Datenschnitt statistisch signifikant erhöht (1. Datenschnitt) (10).

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RES; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Zeit bis zum Ansprechen (ORR)</b>					
EV-301	117/117 (100,0)	1,87 [1,81; 1,91]	53/53 (100,0)	1,91 [1,87; 2,04]	1,59 [1,10; 2,30] p = 0,0111
<b>Dauer des Ansprechens (DOR)</b>					
EV-301	63/117 (53,8)	7,39 [5,59; 9,46]	29/53 (54,7)	8,11 [5,65; 9,56]	0,90 [0,56; 1,43] p = 0,6538
<b>Zeit bis zur Krankheitskontrolle (DCR)</b>					
EV-301	207/207 (100,0)	1,87 [1,84; 1,91]	158/158 (100,0)	1,92 [1,91; 1,97]	1,18 [0,95; 1,47] p = 0,1179
Quelle: (45)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.					
b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test.					
Abkürzungen: DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; ORR: Gesamtansprechrates.					

Unter Enfortumab Vedotin zeigte sich nicht nur eine statistisch signifikant höhere Gesamtansprechrates, sondern bei den Patienten mit einem Gesamtansprechen trat dieses auch statistisch signifikant früher unter Enfortumab Vedotin im Vergleich zu einer Chemotherapie ein (HR: 1,59 (95 %-KI [1,10; 2,30]);  $p = 0,0111$ ; 1. Datenschnitt).

In Bezug auf die Dauer des Ansprechens (HR: 0,90 (95 %-KI [0,56; 1,43]);  $p = 0,6538$ ) sowie die Zeit bis zur Krankheitskontrolle (HR: 1,18 (95 %-KI [0,95; 1,47]);  $p = 0,1179$ ) ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (1. Datenschnitt).

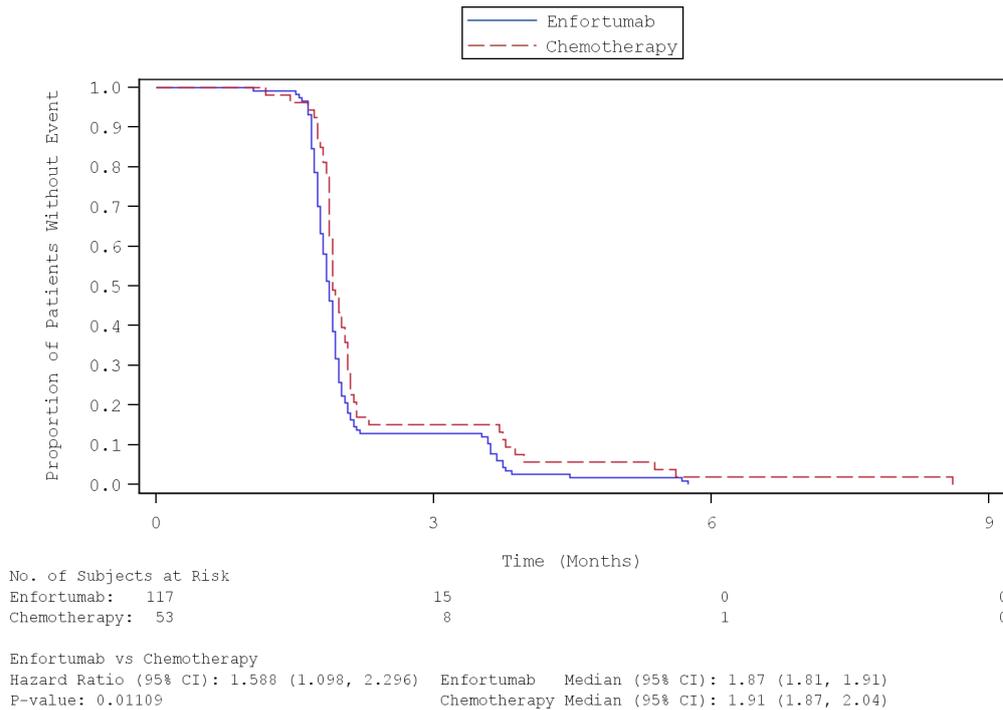


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (ORR)“ (RES) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (47)

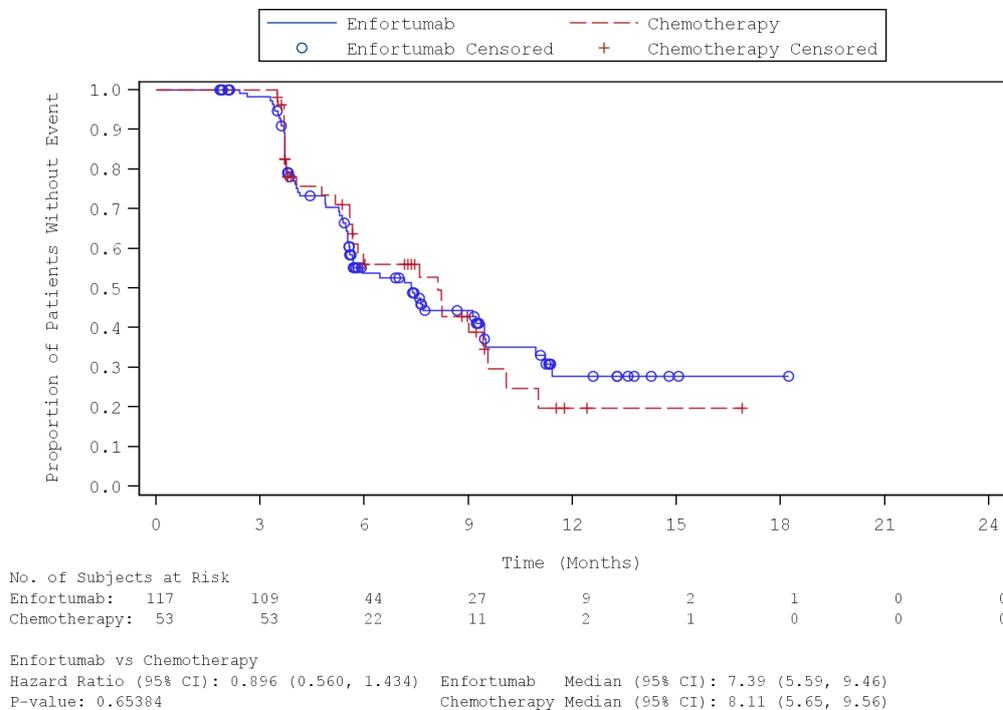


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ (RES) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (47)

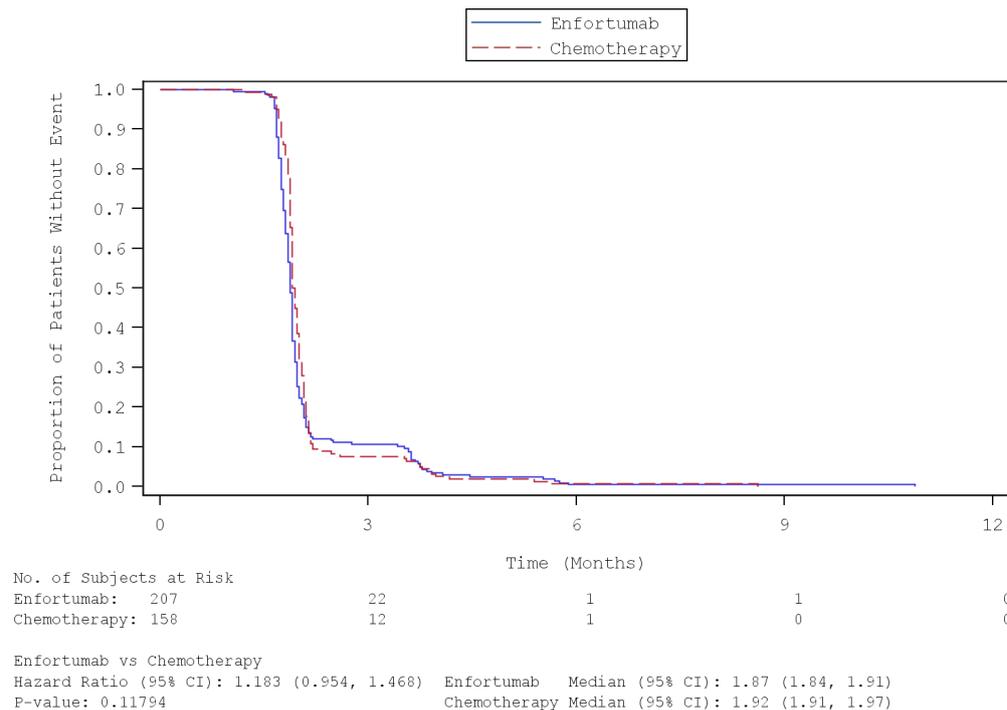


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Krankheitskontrolle (DCR)“ (RES) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (47)

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

Die Durchführung einer Meta-Analyse war im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich, da mit der Studie EV-301 nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

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

**4.3.1.3.1.2.4 Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT**

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“

Studie	Operationalisierung
EV-301	<p>Die Symptomatik wurde mittels des <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> (EORTC) <i>Quality of Life Questionnaire</i> (QLQ)-C30, einem generischen Fragebogen, erhoben.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebspatienten. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 30 Fragen, die in fünf Funktionsskalen (Physische, Emotionale, Kognitive und Soziale Funktion sowie Rollenfunktion), neun Symptomskalen (Müdigkeit, Übelkeit / Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und (krankheitsbedingte) finanzielle Probleme) sowie einer Globalen Gesundheitsstatus- und Lebensqualitätsskala unterteilt sind. Die Fragen der Funktions- und Symptomskalen werden jeweils anhand einer 4-Punkte-Skala („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“) bewertet. Abschließend werden der Gesundheitszustand und die Lebensqualität auf einer Skala von 0 („sehr schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“) eingeschätzt. Während die Funktionsskalen der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet werden, gehören die Symptomskalen zur Endpunktkategorie „Morbidity“.</p> <p><u>Trennwert</u></p> <p>Für die Auswertungen der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wurde der aus der Literatur validierte und akzeptierte Trennwert (MID <math>\geq</math> 10 Punkte) nach Osoba et al. für die Beurteilung der Zeit bis zur Verschlechterung herangezogen (20).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfolgte zu Studienbeginn, dem jeweiligen Tag 1 der ersten 12 Wochen sowie nachfolgend für alle 12 Wochen, der Visite zu Studienende sowie der Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse</u></p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde darüber hinaus die Responderschwelle <math>\geq</math> 15 % der Skalenspannweite gemäß IQWiG Methodenpapier 6.0 (8) als Sensitivitätsanalyse berechnet.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ erfolgte eine Darstellung der <i>Time-to-event</i> Analyse und der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis des FAS. Weiterhin erfolgt die Darstellung der Veränderung gegenüber Studienbeginn auf Basis eines <i>Mixed-Effect Model Repeat Measurement</i> (MMRM)-Modells.</p> <p>Berücksichtigt wurde der 1. Datenschnitt vom 15.07.2020, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung beinhaltet. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden darüber hinaus alle Fragebögen einbezogen, die innerhalb der Langzeitnachbeobachtung beantwortet wurden.</p>
Quelle: (10, 25)	<p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i>; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; MMRM: <i>Mixed-Effect Model Repeat Measurement</i>.</p>

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-301	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der Studie EV-301 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um die Integrität der Studie zu wahren und eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden die unverblindeten Studienergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt.

Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde anhand des FAS ausgewertet, welches der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde aufgrund der subjektiven Bewertung des jeweiligen Patienten und der Kenntnis der Studienmedikation insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

### Rücklaufquote

Der Tabelle 4-43 können die Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-C30 zum 1. Datenschnitt entnommen werden. Zu Studienbeginn füllten 90,7 % (Enfortumab Vedotin) bzw. 88,6 % (Chemotherapie) der Patienten den Fragebogen aus. Innerhalb der nachfolgenden Visiten nahm die Rücklaufquote ab und variierte zwischen den jeweiligen Visiten überwiegend zwischen 50–60 %.

Tabelle 4-43: Rücklaufquote zur Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Visite	Enfortumab Vedotin n/N (%)	Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) n/N (%)
Studienbeginn	273/301(90,7 %)	272/307 (88,6 %)
Woche 1	49/300 (16,3 %)	27/294 (9,2 %)
Woche 2	180/296 (60,8 %)	132/287 (46,0 %)
Woche 3	172/290 (59,3 %)	152/284 (53,5 %)
Woche 4	159/283 (56,2 %)	160/281 (56,9 %)
Woche 5	187/274 (68,2 %)	147/269 (54,6 %)
Woche 6	178/270 (65,9 %)	145/262 (55,3 %)
Woche 7	159/266 (59,8 %)	130/255 (51,0 %)
Woche 8	145/261 (55,6 %)	114/247 (46,2 %)
Woche 9	156/252 (61,9 %)	117/237 (49,4 %)
Woche10	161/239 (67,4 %)	112/220 (50,9 %)
Woche 11	140/232 (60,3 %)	112/209 (53,6 %)
Woche 12	133/224 (59,4 %)	104/194 (53,6 %)
Woche 24	59/158 (37,3 %)	38/89 (42,7 %)
Woche 36	25/79 (31,6 %)	12/38 (31,6 %)
Woche 48	12/33 (36,4%)	6/14 (42,9 %)
Woche 60	3/17 (17,6 %)	1/4 (25,0 %)
Woche 72	2/7 (28,6 %)	0/0 (0,0 %)
Woche 84	1/1 (100,0 %)	0/0 (0,0 %)
Visite bei Behandlungsende	131/301 (43,5 %)	169/307 (55,0 %)
30 Tage Nachbeobachtung	50/301 (16,6 %)	81/307 (26,4 %)
Quelle: (33) 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 Abkürzungen: n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse.		

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Time-to-event Analyse) –

1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)</b>					
EV-301	197/301 (65,4)	0,76 [0,59; 0,89]	180/307 (58,6)	0,72 [0,49; 0,82]	0,88 [0,71; 1,09] p = 0,2260
<b>Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)</b>					
EV-301	152/301 (50,5)	1,51 [1,02; 1,97]	146/307 (47,6)	1,22 [0,99; 1,71]	0,81 [0,64; 1,03] p = 0,0859
<b>Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)</b>					
EV-301	140/301 (46,5)	1,71 [1,41; 2,37]	141/307 (45,9)	1,28 [0,99; 1,87]	0,83 [0,65; 1,05] p = 0,1210
<b>Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)</b>					
EV-301	140/301 (46,5)	1,71 [1,41; 2,37]	141/307 (45,9)	1,28 [0,99; 1,87]	0,83 [0,65; 1,05] p = 0,1210
<b>Schmerz (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)</b>					
EV-301	165/301 (54,8)	1,08 [0,95; 1,54]	159/307 (51,8)	1,08 [0,95; 1,38]	0,87 [0,69; 1,09] p = 0,2199
<b>Schmerz (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)</b>					
EV-301	165/301 (54,8)	1,08 [0,95; 1,54]	159/307 (51,8)	1,08 [0,95; 1,38]	0,87 [0,69; 1,09] p = 0,2199
<b>Atemnot (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)</b>					
EV-301	118/301 (39,2)	4,44 [1,71; n. e.]	130/307 (42,3)	1,94 [1,51; 2,60]	0,78 [0,61; 1,01] p = 0,0553
<b>Atemnot (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)</b>					
EV-301	118/301 (39,2)	4,44 [1,71; n. e.]	130/307 (42,3)	1,94 [1,51; 2,60]	0,78 [0,61; 1,01] p = 0,0553

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)</b>					
EV-301	139/301 (46,2)	1,81 [1,05; 2,60]	134/307 (43,6)	1,48 [1,08; 2,33]	0,85 [0,67; 1,09] p = 0,1938
<b>Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)</b>					
EV-301	139/301 (46,2)	1,81 [1,05; 2,60]	134/307 (43,6)	1,48 [1,08; 2,33]	0,85 [0,67; 1,09] p = 0,1938
<b>Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)</b>					
EV-301	164/301 (54,5)	1,08 [0,82; 1,51]	142/307 (46,3)	1,15 [0,99; 1,71]	1,00 [0,80; 1,26] p = 0,9687
<b>Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)</b>					
EV-301	164/301 (54,5)	1,08 [0,82; 1,51]	142/307 (46,3)	1,15 [0,99; 1,71]	1,00 [0,80; 1,26] p = 0,9687
<b>Obstipation (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)</b>					
EV-301	130/301 (43,2)	2,14 [1,28; 5,52]	109/307 (35,5)	2,69 [1,51; 8,11]	1,07 [0,83; 1,39] p = 0,5893
<b>Obstipation (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)</b>					
EV-301	130/301 (43,2)	2,14 [1,28; 5,52]	109/307 (35,5)	2,69 [1,51; 8,11]	1,07 [0,83; 1,39] p = 0,5893
<b>Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)</b>					
EV-301	129/301 (42,9)	2,14 [1,45; 7,49]	114/307 (37,1)	2,79 [1,58; 7,69]	1,01 [0,78; 1,30] p = 0,9381
<b>Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)</b>					
EV-301	129/301 (42,9)	2,14 [1,45; 7,49]	114/307 (37,1)	2,79 [1,58; 7,69]	1,01 [0,78; 1,30] p = 0,9381
<b>Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)</b>					
EV-301	81/301 (26,9)	9,36 [7,56; n. e.]	72/307 (23,5)	n. e. [9,00; n. e.]	0,93 [0,67; 1,28] p = 0,6365
<b>Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)</b>					
EV-301	81/301 (26,9)	9,36 [7,56; n. e.]	72/307 (23,5)	n. e. [9,00; n. e.]	0,93 [0,67; 1,28] p = 0,6365

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
Quelle: (49, 50)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.					
b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test.					
Abkürzungen: ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; n: <i>Anzahl Patienten mit Ereignis</i> ; N: <i>Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse</i> .					

In Bezug auf den generischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 konnte für die Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte in keiner der Dimensionen in der Studie EV-301 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden (1. Datenschnitt). Die Ergebnisse wurden im Rahmen der durchgeführten Sensitivitätsanalyse bestätigt.

Die Kaplan-Meier Kurven der Auswertungen mit einer Responderschwelle  $\geq 15\%$  finden sich im separaten Anhang 4-G1 zu diesem Modul 4A (51).

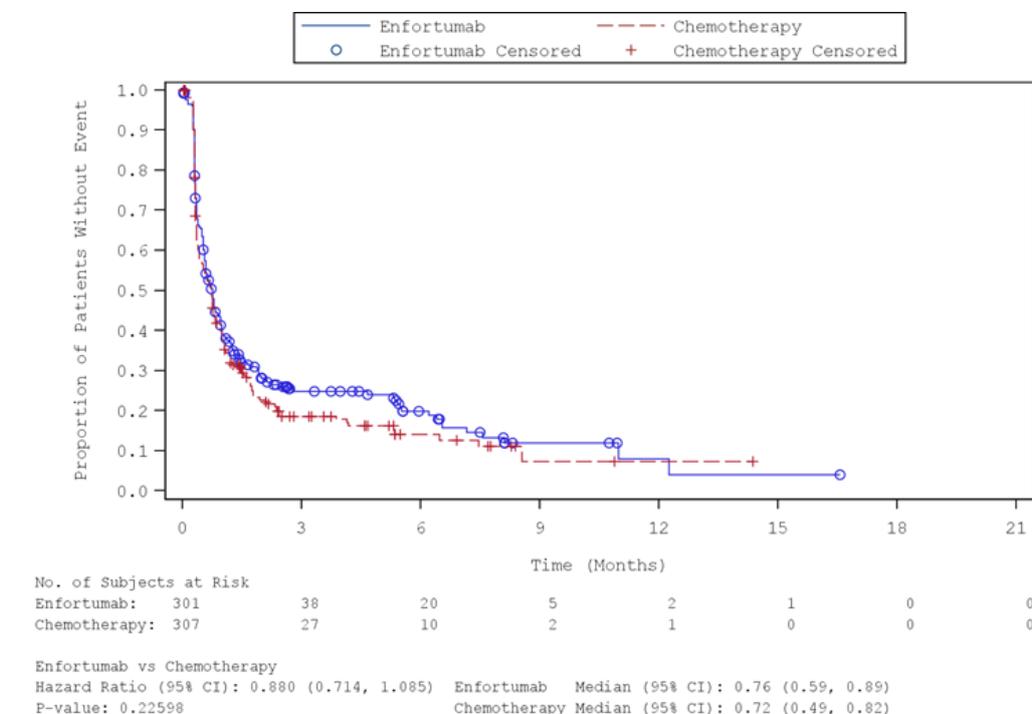


Abbildung 18:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (52)

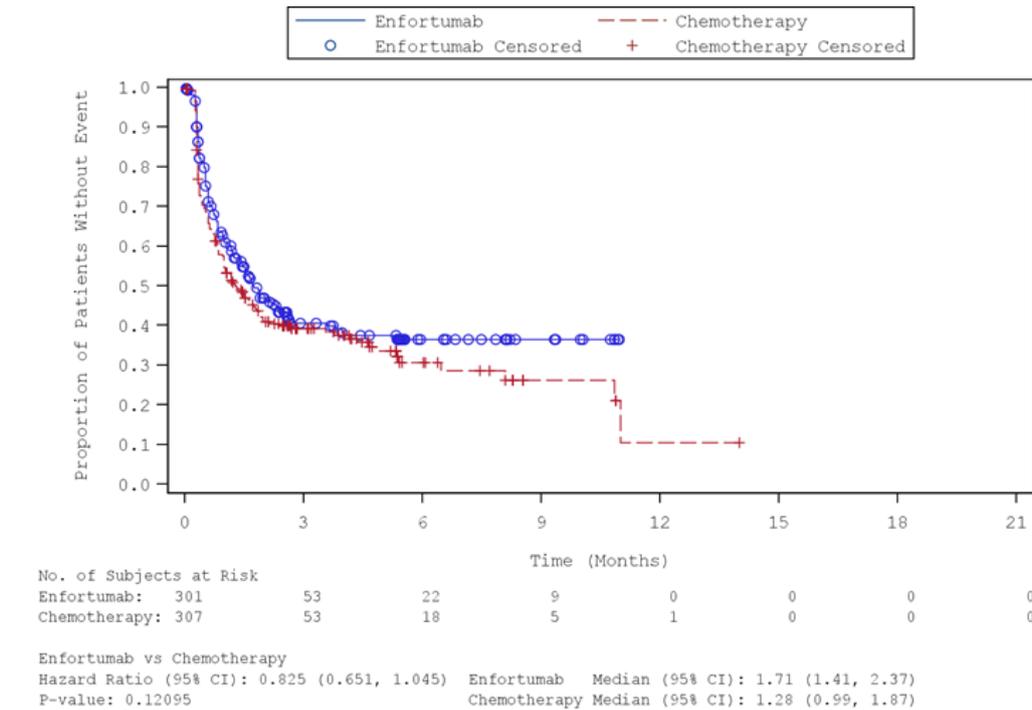


Abbildung 19:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

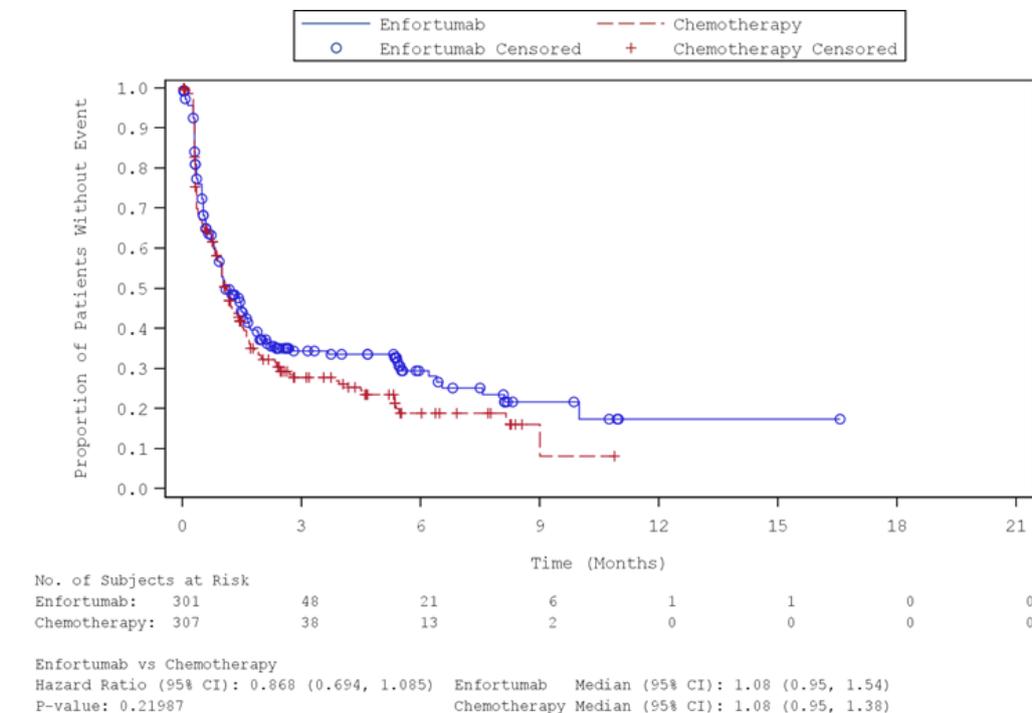


Abbildung 20:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schmerz (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

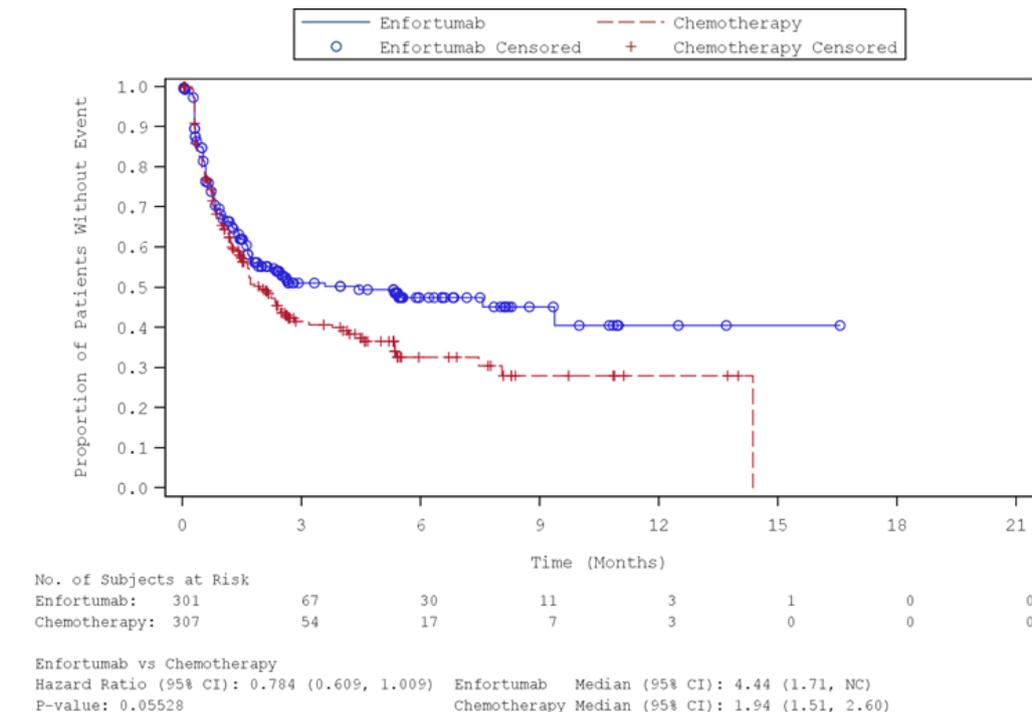


Abbildung 21:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Atemnot (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
Quelle: (52)

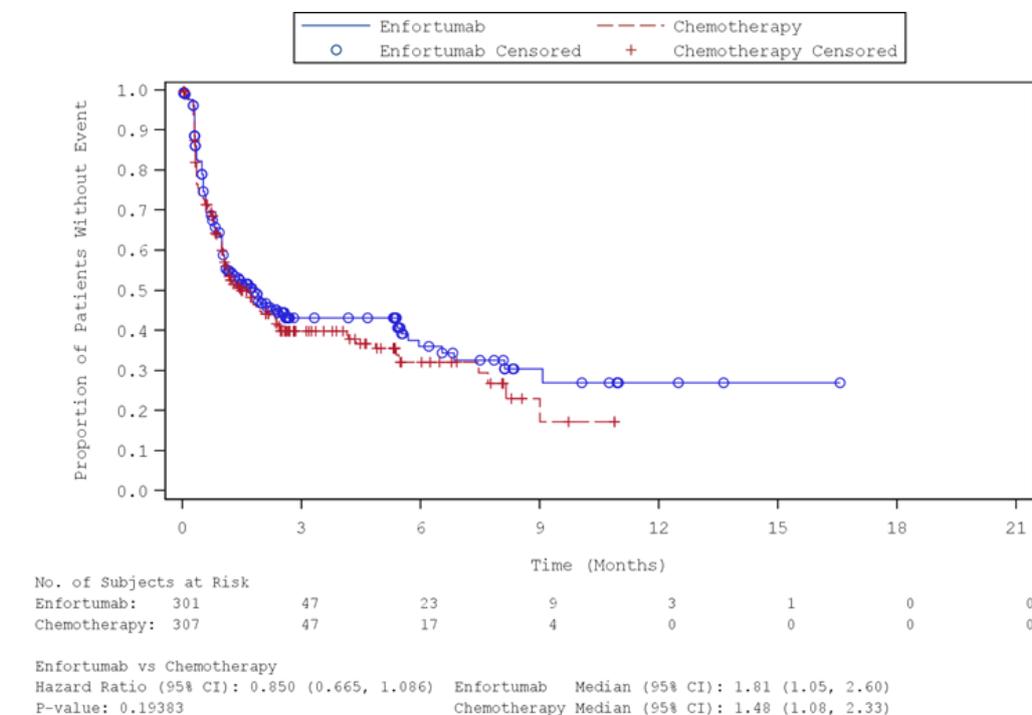


Abbildung 22:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
Quelle: (52)

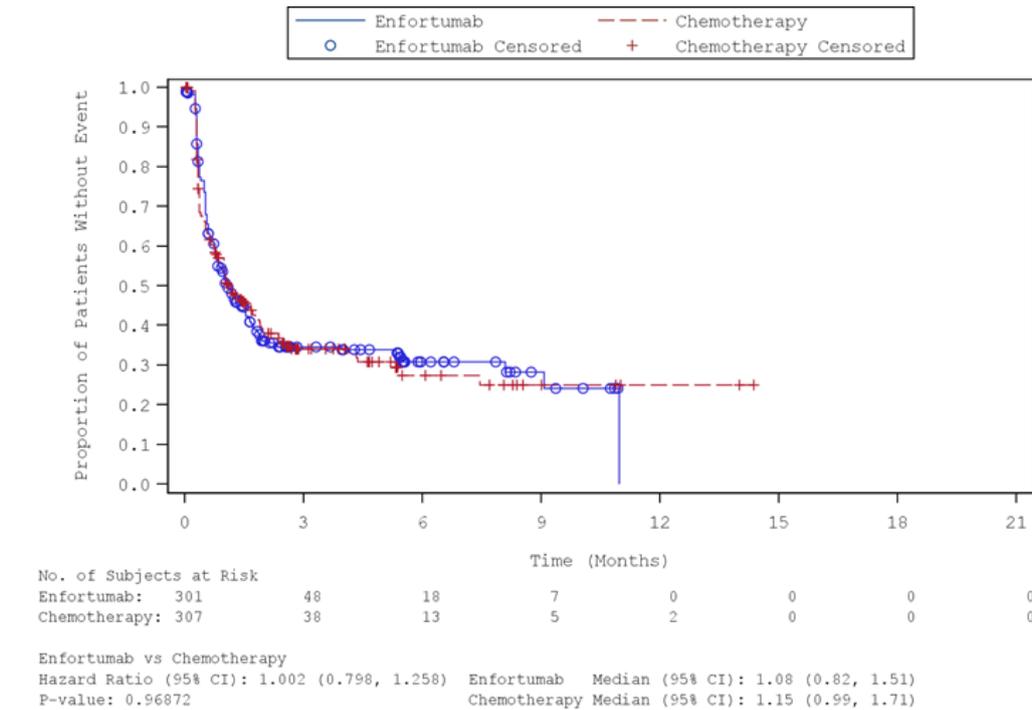


Abbildung 23:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

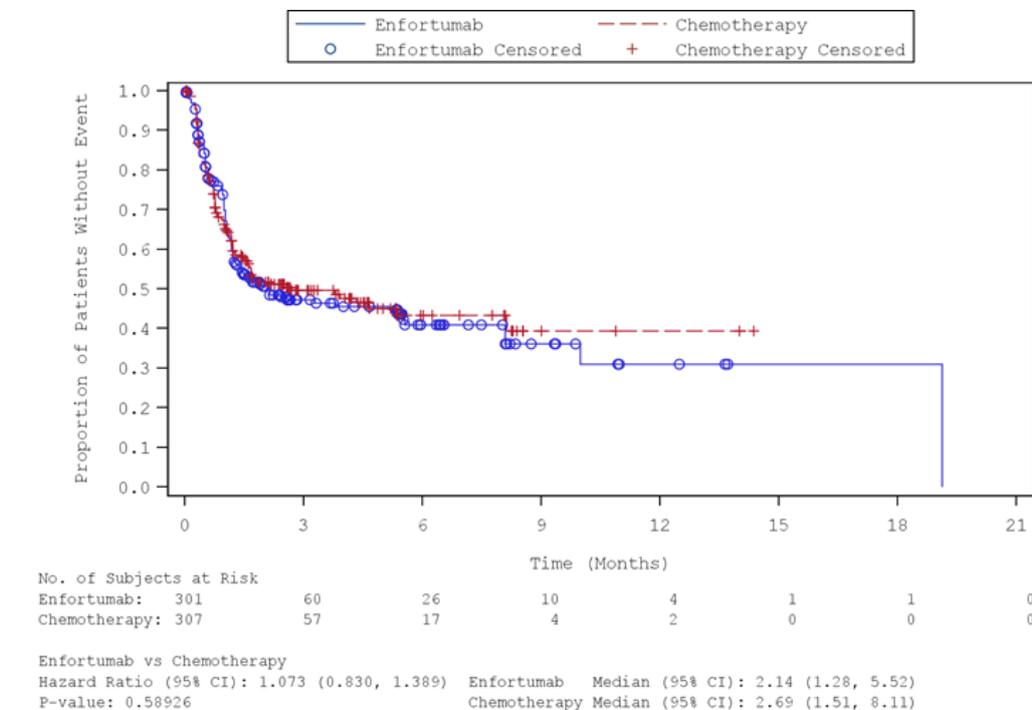


Abbildung 24:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Obstipation (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

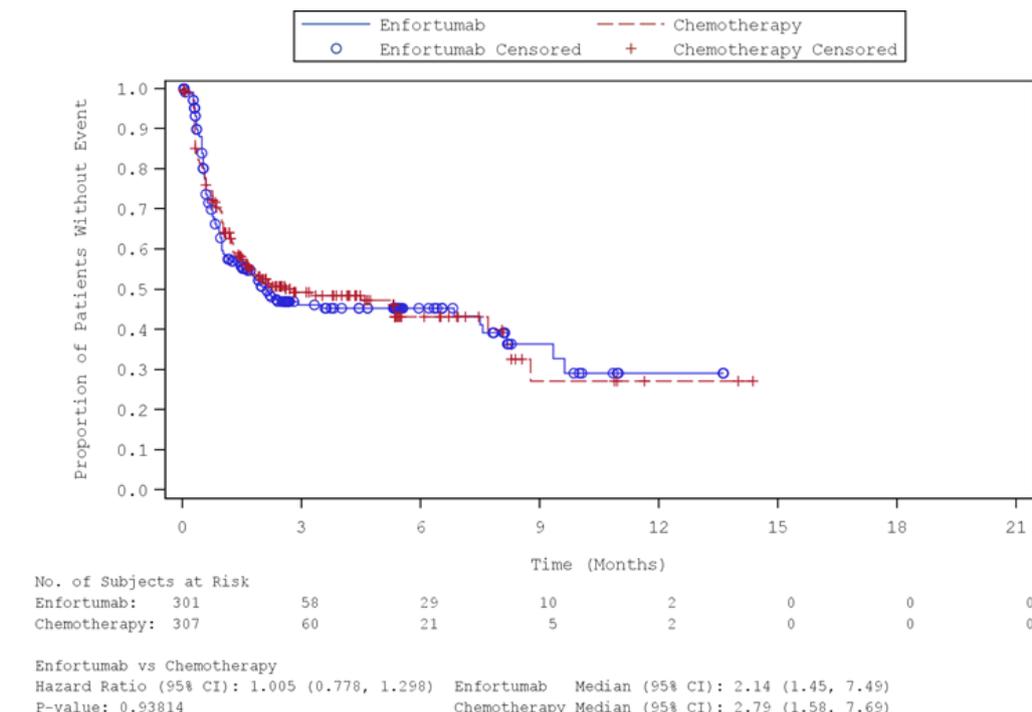


Abbildung 25:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq$  10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

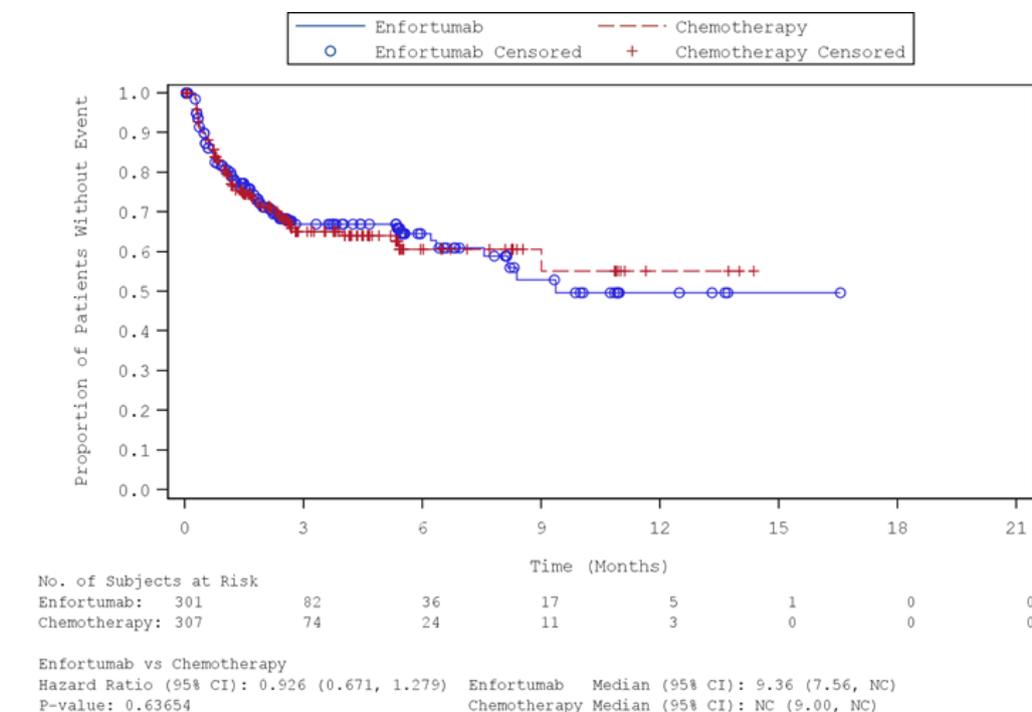


Abbildung 26:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq$  10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin			Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)			Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	
	N	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	N	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD (95 %-KI) p-Wert	Hedges' g (95 %-KI)
<b>Fatigue</b>								
EV-301	232	33,09 (24,01)	5,40 (1,03)	196	32,60 (23,61)	9,35 (1,13)	-3,95 [-6,94; -0,95] p = 0,0099	-0,20 [-0,39; -0,01]
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>								
EV-301	232	5,68 (13,25)	2,36 (0,60)	196	6,12 (12,61)	2,48 (0,66)	-0,12 [-1,87; 1,63] p = 0,8949	-0,01 [-0,20; 0,18]
<b>Schmerz</b>								
EV-301	232	30,32 (27,00)	-2,68 (1,07)	196	29,08 (25,47)	4,26 (1,18)	-6,93 [-10,06; -3,81] p < 0,0001	-0,33 [-0,52; -0,13]
<b>Atemnot</b>								
EV-301	232	16,81 (21,49)	3,43 (1,05)	196	16,16 (22,77)	5,99 (1,15)	-2,56 [-5,63; 0,51] p = 0,1015	-0,13 [-0,32; 0,06]
<b>Schlaflosigkeit</b>								
EV-301	232	25,00 (26,99)	1,08 (1,15)	196	23,47 (25,58)	3,85 (1,25)	-2,77 [-6,11; 0,56] p = 0,1029	-0,12 [-0,31; 0,07]
<b>Appetitverlust</b>								
EV-301	232	21,70 (27,63)	8,84 (1,29)	196	21,60 (24,89)	7,13 (1,41)	1,70 [-2,05; 5,45] p = 0,3723	0,07 [-0,12; 0,26]
<b>Obstipation</b>								
EV-301	232	20,69 (26,74)	-0,76 (1,10)	196	19,39 (27,18)	1,07 (1,20)	-1,83 [-5,02; 1,36] p = 0,26021	-0,08 [-0,27; 0,11]

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

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin			Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)			Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	
	N	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	N	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD (95 %-KI) p-Wert	Hedges' g (95 %-KI)
<b>Diarrhö</b>								
EV-301	232	6,75 (15,74)	6,42 (0,94)	196	6,63 (16,75)	3,56 (1,03)	2,86 [0,12; 5,60] p = 0,0411	0,14 [-0,05; 0,33]
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>								
EV-301	232	11,93 (21,18)	0,29 (0,82)	196	11,73 (20,63)	1,68 (0,90)	-1,38 [-3,78; 1,01] p = 0,2573	-0,08 [-0,27; 0,11]
Quelle: (53)								
1. Datenschnitt: 15.07.2020								
Abkürzungen: LS-MD: <i>Least Square-Mean Difference</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> ).								

Bei kontinuierlicher Auswertung der Symptomatik anhand des MMRM-Modells ergaben sich insgesamt drei statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Während sich für die Dimension „Fatigue“ (LS-MD: -3,95 (95 %-KI [-6,94; -0,95]);  $p = 0,0099$ ) und „Schmerz“ (LS-MD: -6,93 (95 %-KI [-10,06; -3,81]);  $p < 0,0001$ ) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin zeigte, war der Unterschied in der Dimension „Diarrhö“ (LS-MD: 2,86 (95 %-KI [0,12; 5,60]);  $p = 0,0411$ ) statistisch signifikant zuungunsten der Intervention (1. Datenschnitt). Alle erzielten Unterschiede waren jedoch nicht von klinischer Relevanz, da das Konfidenzintervall zum Hedges' g jeweils nicht vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle von  $\pm 0,2$  lag. Für die übrigen Dimensionen konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

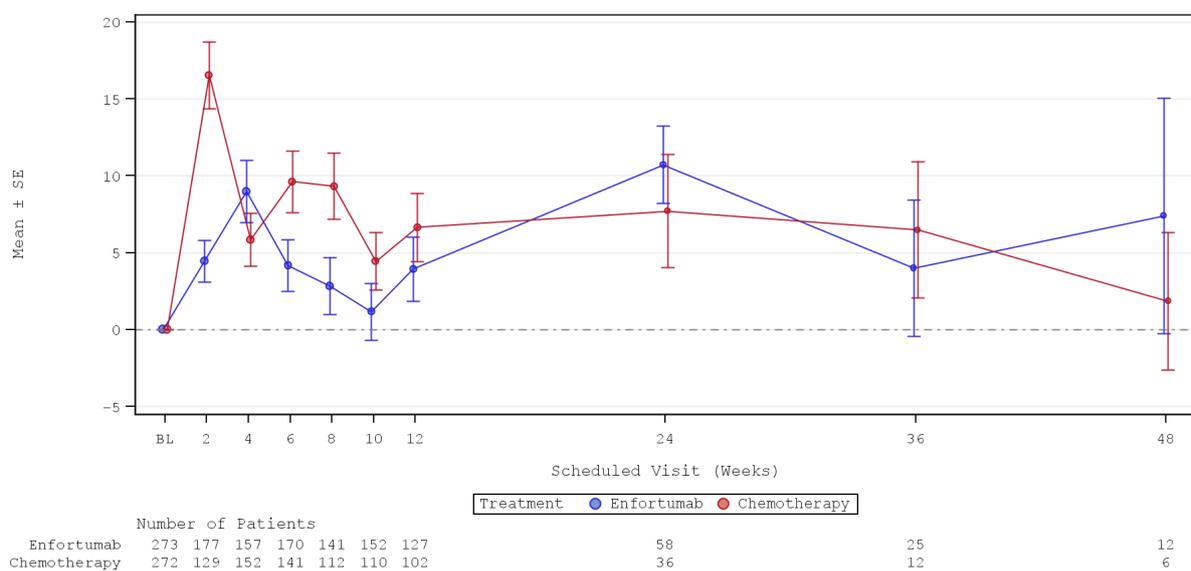


Abbildung 27: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Fatigue“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

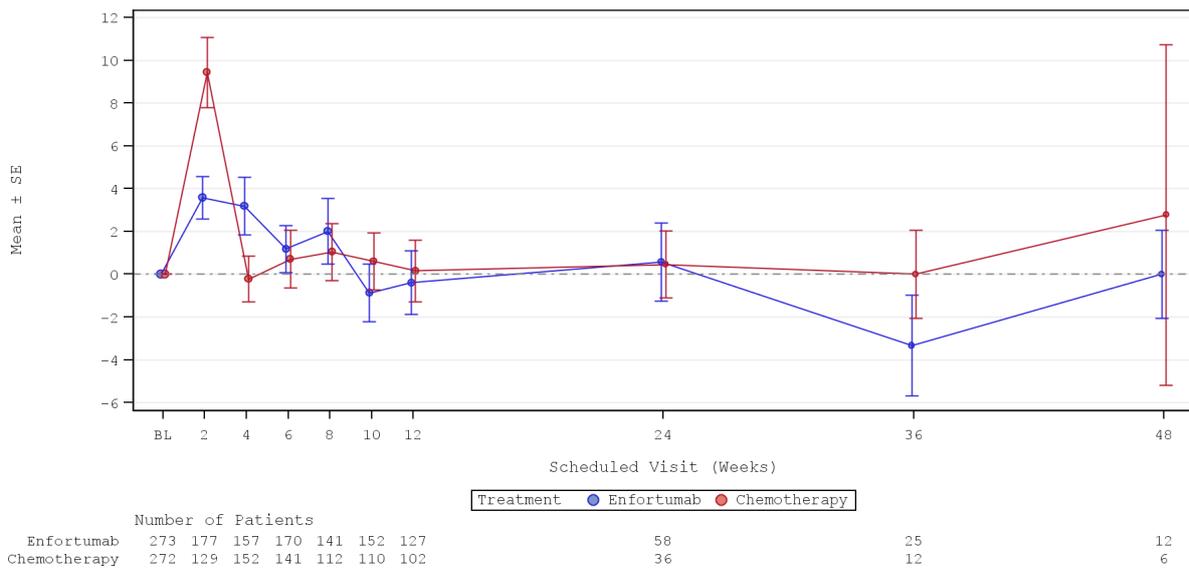


Abbildung 28: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Übelkeit und Erbrechen“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
Quelle: (54)

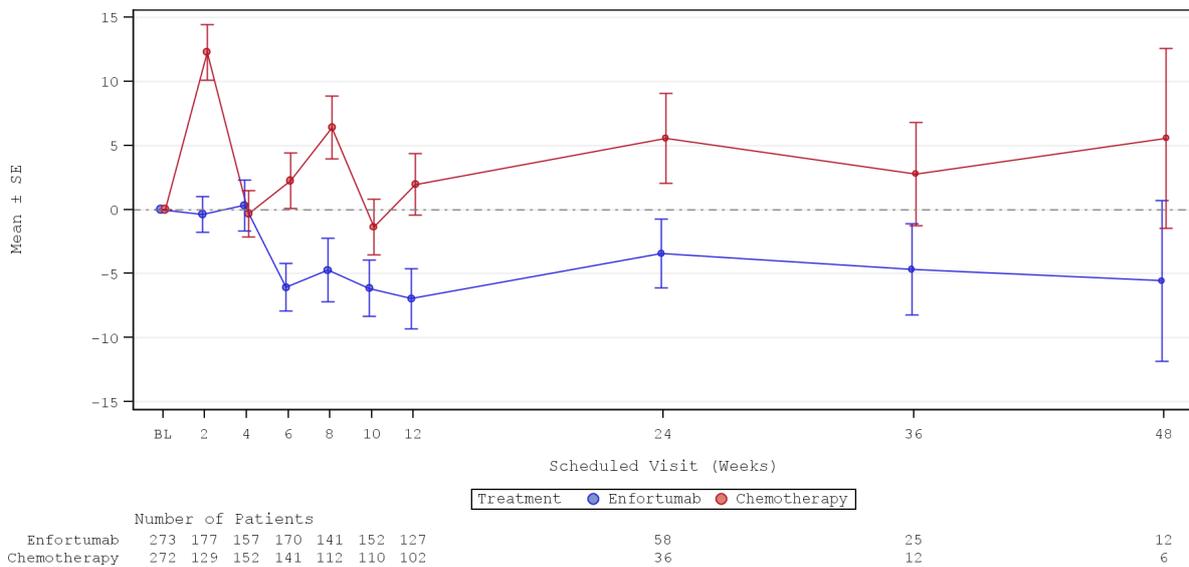


Abbildung 29: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Schmerz“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
Quelle: (54)

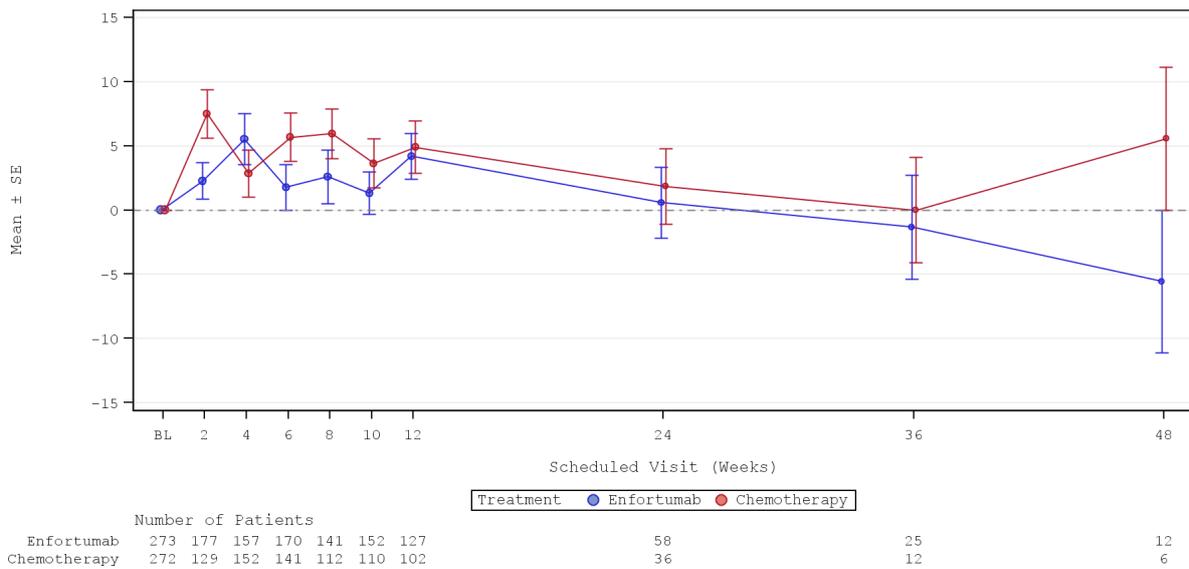


Abbildung 30: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Atemnot“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

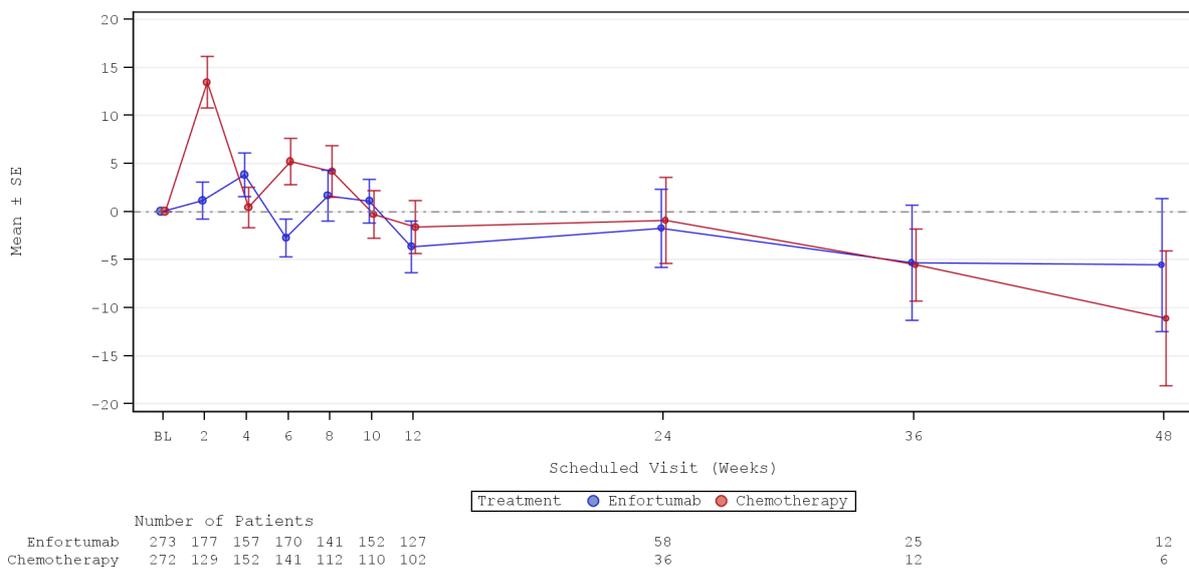


Abbildung 31: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

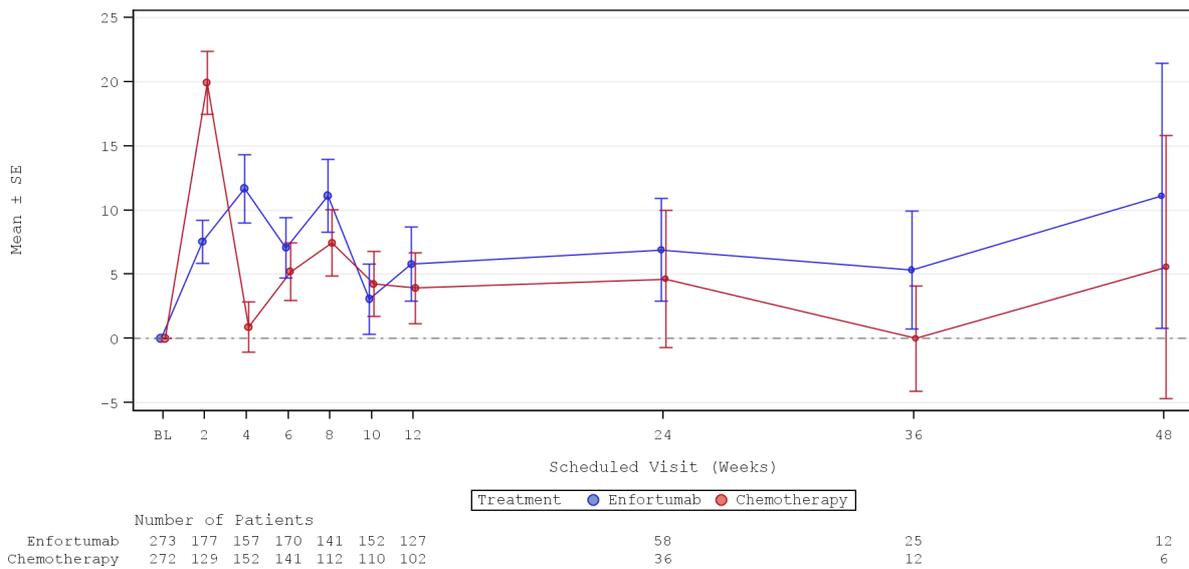


Abbildung 32: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Appetitverlust“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

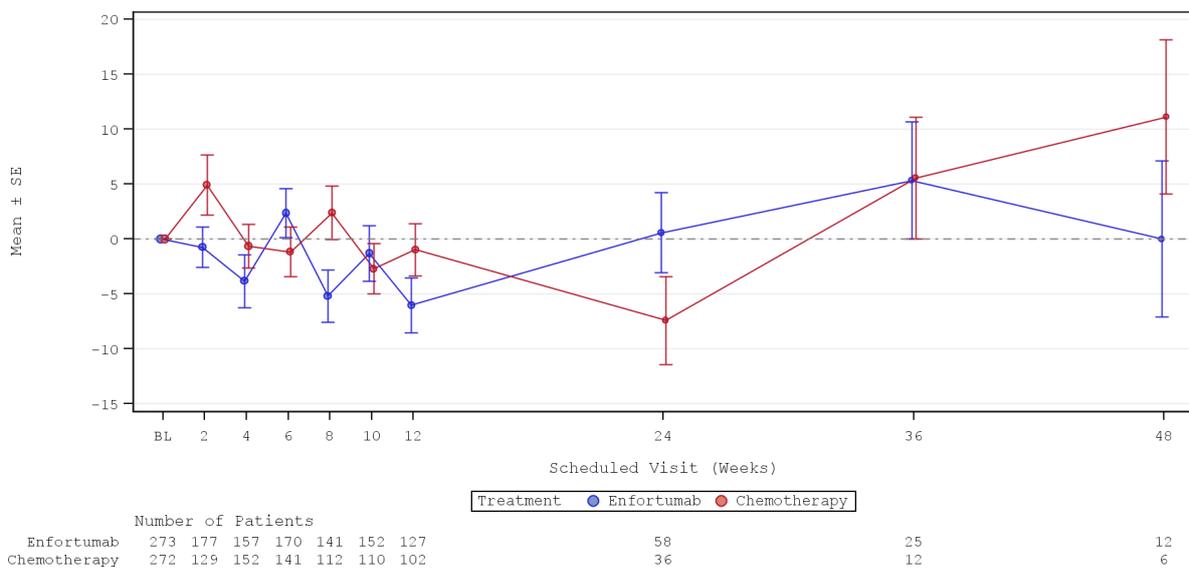


Abbildung 33: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Obstipation“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

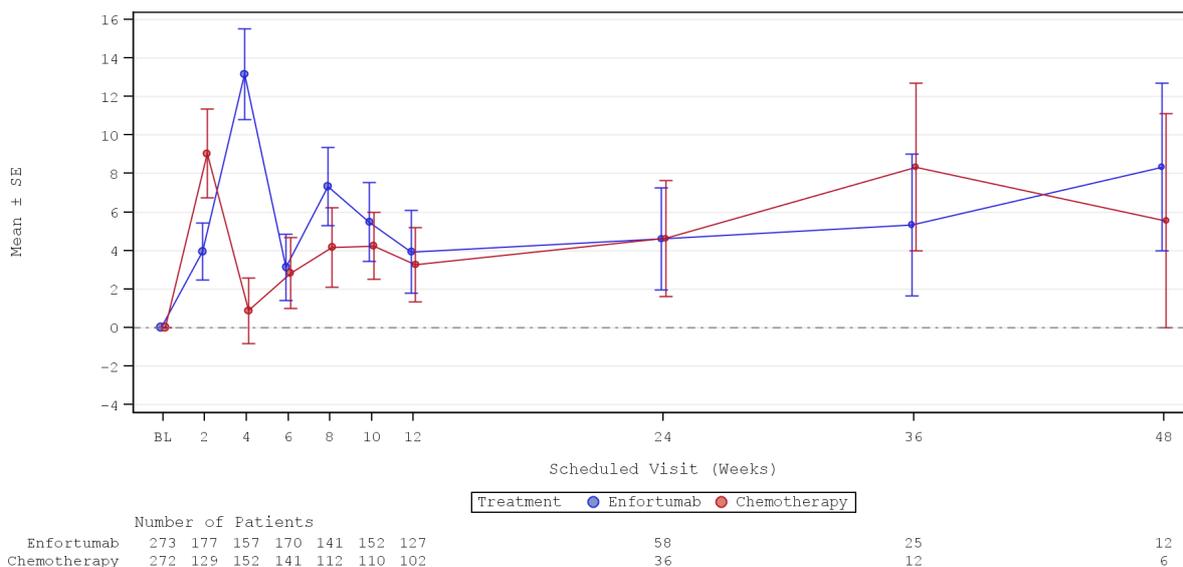


Abbildung 34: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Diarrhö“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
Quelle: (54)

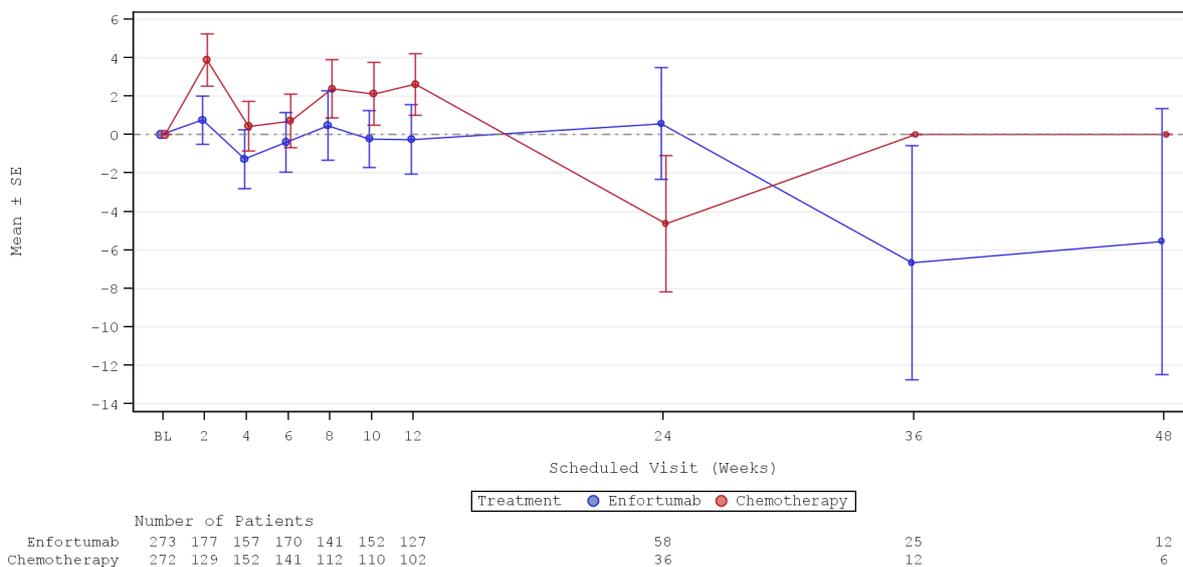


Abbildung 35: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
Quelle: (54)

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

Die Durchführung einer Meta-Analyse war im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich, da mit der Studie EV-301 nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

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

**4.3.1.3.1.2.5 Endpunkt „EQ-5D VAS“ – RCT**

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“

Studie	Operationalisierung
EV-301	<p>Die <i>European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale</i> (EQ-5D-5L) ist ein standardisiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes und wurde von der EuroQol Group entwickelt. Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen, einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und einer visuellen Analogskala (VAS; <i>Visual Analogue Scale</i>).</p> <p>Im ersten Teil beantworten die Patienten Fragen zu den fünf Domänen Beweglichkeit / Mobilität, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen / körperliche Beschwerden und Angst / Niedergeschlagenheit, welche jeweils anhand einer 5-Punkteskala („kein Problem“, „leichtes Problem“, „moderates Problem“, „schwerwiegendes Problem“, „ernsthaftes Problem“) bewertet werden.</p> <p>Im zweiten Teil bewerten die Patienten ihren generellen Gesundheitszustand anhand einer visuellen Analogskala, welche von 0 bis 100 (0 = schlechtester vorstellbarer Zustand, 100 = bester vorstellbarer Zustand) reicht.</p> <p><u>Trennwert</u></p> <p>Für den vorliegenden Endpunkt zum EQ-5D werden aus Gründen der Akzeptanz als patientenrelevanter Endpunkt im Weiteren lediglich die Ergebnisse zur visuellen Analogskala dargestellt. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 näher ausgeführt, liegt für die EQ-5D VAS eine MID zur Einschätzung der klinischen Relevanz vor. Diese beträgt gemäß vorheriger Nutzenbewertungsverfahren 7 oder 10 mm (21, 23). Folglich wird die Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS anhand beider MIDs (7 und 10 mm) beurteilt.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des EQ-5D VAS-Fragebogens erfolgte zu Studienbeginn, dem jeweiligen Tag 1 der ersten 12 Wochen sowie nachfolgend für alle 12 Wochen, der Visite zu Studienende sowie der Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse</u></p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde darüber hinaus die Responderschwelle <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite gemäß IQWiG Methodenpapier 6.0 (8) als Sensitivitätsanalyse berechnet.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ erfolgte eine Darstellung der <i>Time-to-event</i> Analyse und der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis des FAS. Weiterhin erfolgt die Darstellung der Veränderung gegenüber Studienbeginn auf Basis eines MMRM-Modells.</p> <p>Berücksichtigt wurde der 1. Datenschnitt vom 15.07.2020, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung beinhaltet. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden darüber hinaus Fragebögen einbezogen, die innerhalb der Langzeitnachbeobachtung beantwortet wurden.</p>
Quelle: (10, 25)	<p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); EQ-5D: <i>European Quality of Life Five-Domain</i>; EQ-5D-5L: <i>European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale</i>; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i>; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; MMRM: <i>Mixed-Effect Model Repeat Measurement</i>; VAS: <i>Visual Analogue Scale</i>.</p>

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-301	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der Studie EV-301 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um die Integrität der Studie zu wahren und eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden die unverblindeten Studienergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt.

Der Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde anhand des FAS ausgewertet, welches der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde aufgrund der subjektiven Bewertung des jeweiligen Patienten und der Kenntnis der Studienmedikation insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

### Rücklaufquote

Der Tabelle 4-48 können die Rücklaufquoten zum EQ-5D VAS zum 1. Datenschnitt entnommen werden. Zu Studienbeginn füllten 88,7% (Enfortumab Vedotin) bzw. 87,9% (Chemotherapie) der Patienten den Fragebogen aus. Innerhalb der nachfolgenden Visiten nahm die Rücklaufquote ab und variierte zwischen den jeweiligen Visiten überwiegend zwischen 50–60%.

Tabelle 4-48: Rücklaufquote zum EQ-5D VAS (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Visite	Enfortumab Vedotin n/N (%)	Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) n/N (%)
Studienbeginn	267/301 (88,7 %)	270/307 (87,9 %)
Woche 1	49/300 (16,3 %)	25/294 (8,5 %)
Woche 2	179/296 (60,5 %)	132/287 (46,0 %)
Woche 3	167/290 (57,6 %)	149/284 (52,5 %)
Woche 4	154/283 (54,4 %)	158/281 (56,2 %)
Woche 5	182/274 (66,4 %)	147/269 (54,6 %)
Woche 6	174/270 (64,4 %)	144/261 (55,2 %)
Woche 7	156/266 (58,6 %)	130/255 (51,0 %)
Woche 8	142/261 (54,4 %)	115/247 (46,6 %)
Woche 9	153/252 (60,7 %)	118/237 (49,8 %)
Woche 10	158/239 (66,1 %)	113/220 (51,4 %)
Woche 11	137/231 (59,3 %)	112/209 (53,6 %)
Woche 12	130/224 (58,0 %)	104/194 (53,6 %)
Woche 24	60/158 (38,0 %)	38/89 (42,7 %)
Woche 36	25/79 (31,6 %)	13/38 (34,2 %)
Woche 48	12/33 (36,4 %)	6/14 (42,9 %)
Woche 60	3/17 (17,6 %)	1/4 (25,0 %)
Woche 72	2/7 (28,6 %)	0/0 (0,0)
Woche 84	1/1 (100,0 %)	0/0 (0,0)
Visite bei Behandlungsende	129/301 (42,9 %)	166/307 (54,1 %)
30 Tage Nachbeobachtung	49/301 (16,3 %)	81/307 (26,4 %)
Quelle: (33)		
1. Datenschnitt vom 15.07.2020		
Abkürzungen: n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse.		

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.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung <math>\geq</math> 7 mm)</b>					
EV-301	184/301 (61,1)	1,02 [0,79; 1,25]	176/307 (57,3)	0,99 [0,79; 1,18]	0,90 [0,73; 1,11] p = 0,3193
<b>EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung <math>\geq</math> 10 mm)</b>					
EV-301	164/301 (54,5)	1,25 [0,99; 1,68]	168/307 (54,7)	1,18 [0,99; 1,61]	0,83 [0,67; 1,04] p = 0,0996
<b>EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung <math>\geq</math> 15 mm; Sensitivitätsanalyse)</b>					
EV-301	132/301 (43,9)	2,53 [1,68; 5,52]	136/307 (44,3)	2,10 [1,51; 2,53]	0,79 [0,62; 1,01] p = 0,0687
Quelle: (55-57)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.					
b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test.					
Abkürzungen: ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; EQ-5D: <i>European Quality of Life Five-Domain</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; n: <i>Anzahl Patienten mit Ereignis</i> ; N: <i>Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse</i> ; VAS: <i>Visual Analogue Scale</i> .					

Innerhalb der Studie EV-301 zeigte sich weder auf Basis des Schwellenwertes von 7 mm (HR: 0,90 (95 %-KI [0,73; 1,11]); p = 0,3193) noch auf Basis von 10 mm (HR: 0,83 (95 %-KI [0,67; 1,04]); p = 0,0996) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (1. Datenschnitt).

Auch im Rahmen der Sensitivitätsanalyse anhand der Responderschwelle  $\geq$  15 mm (HR: 0,79 (95 %-KI [0,62; 1,01]); p = 0,0687) konnte zwischen Enfortumab Vedotin und einer Chemotherapie kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (1. Datenschnitt).

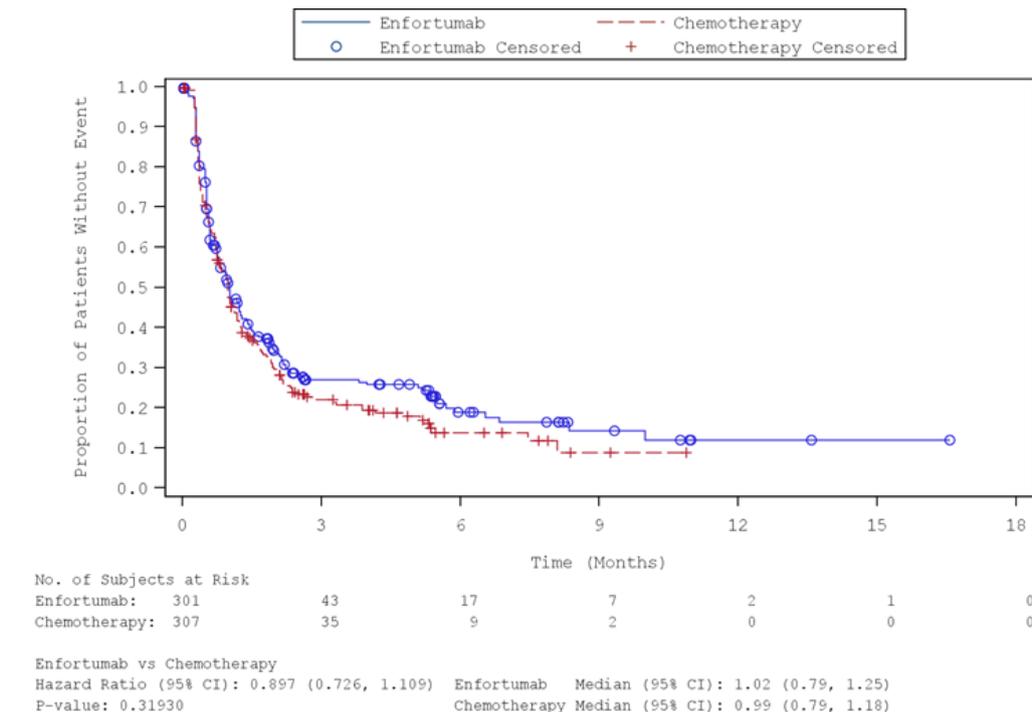


Abbildung 36:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 7$  mm)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (58)

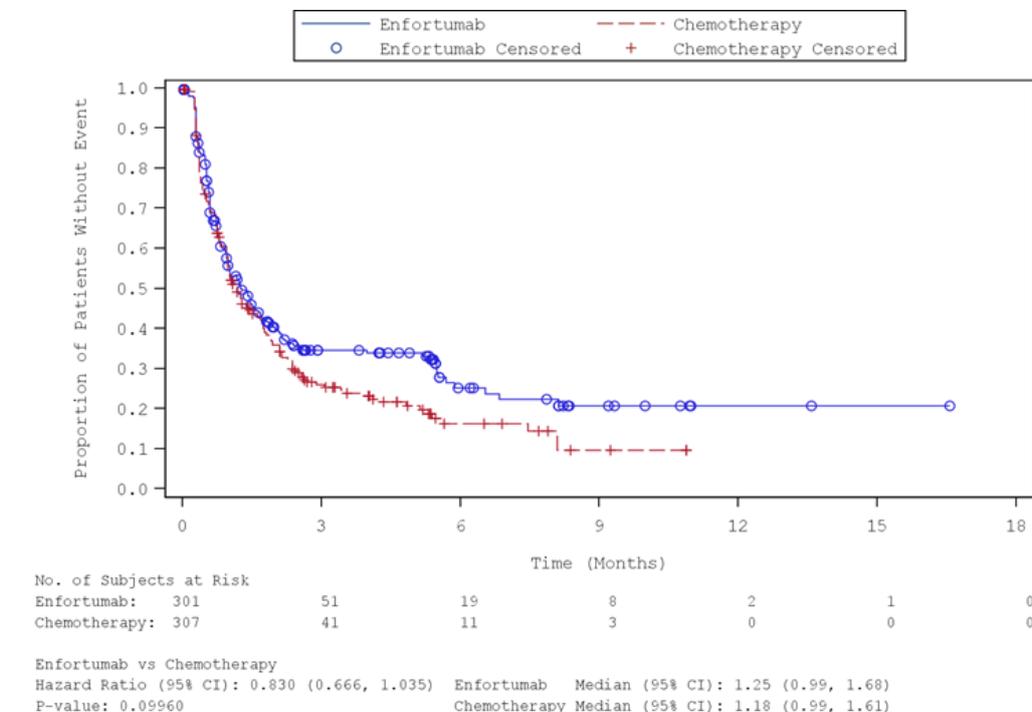


Abbildung 37:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  mm)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (59)

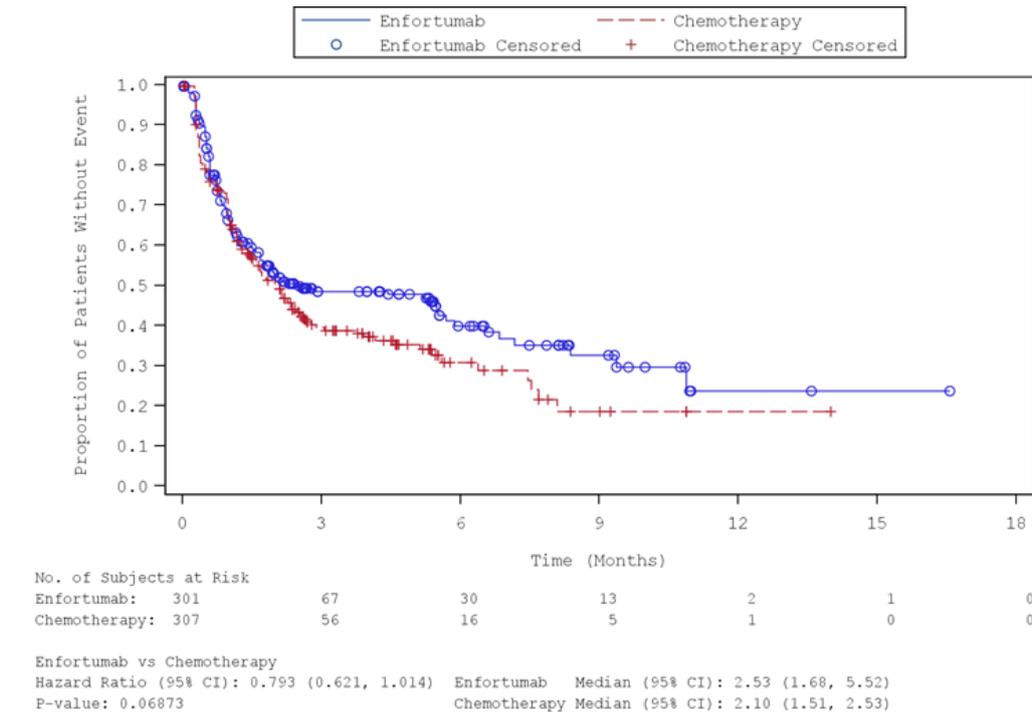


Abbildung 38:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 15$  mm)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (60)

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin			Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)			Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	
	N	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	N	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD (95 %-KI) p-Wert	Hedges' g (95 %-KI)
<b>EQ-5D VAS</b>								
EV-301	228	68,25 (17,93)	-2,65 (0,74)	192	70,68 (18,23)	-4,71 (0,81)	2,05 [-0,11; 4,22] p = 0,0626	0,14 [-0,05; 0,34]
Quelle: (53) 1. Datenschnitt: 15.07.2020 Abkürzungen: EQ-5D: <i>European Quality of Life Five Domain</i> ; LS-MD: <i>Least Square-Mean Difference</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> ); VAS: <i>Visual Analogue Scale</i> .								

In der Studie EV-301 zeigte sich anhand des MMRM-Modells kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (LS-MD: 2,05 (95 %-KI [-0,11; 4,22]); p = 0,0626; 1. Datenschnitt).

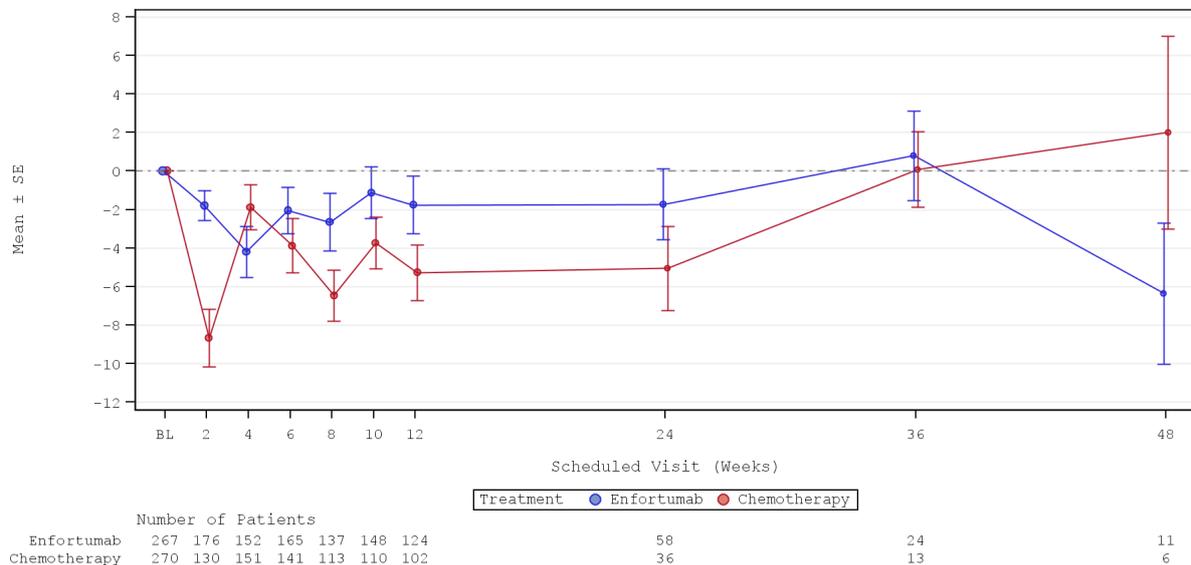


Abbildung 39: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

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

Die Durchführung einer Meta-Analyse war im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich, da mit der Studie EV-301 nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

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

### 4.3.1.3.1.3 Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT

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

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“

Studie	Operationalisierung
EV-301	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> (EORTC) <i>Quality of Life Questionnaire</i> (QLQ)-C30, einem generischen Fragebogen, erhoben.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebspatienten. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 30 Fragen, die in fünf Funktionsskalen (Physische, Emotionale, Kognitive und Soziale Funktion sowie Rollenfunktion), neun Symptomskalen (Müdigkeit, Übelkeit / Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und (krankheitsbedingte) Finanzielle Probleme) sowie einer Globalen Gesundheitsstatus- und Lebensqualitätsskala unterteilt sind. Die Fragen der Funktions- und Symptomskalen werden jeweils anhand einer 4-Punkte-Skala („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“) bewertet. Abschließend werden der Gesundheitszustand und die Lebensqualität auf einer Skala von 0 („sehr schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“) eingeschätzt. Während die Funktionsskalen der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet werden, gehören die Symptomskalen zur Endpunktkategorie „Morbidität“.</p> <p><u>Trennwert</u></p> <p>Für die Auswertungen der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wurde der aus der Literatur validierte und akzeptierte Trennwert (MID <math>\geq</math> 10 Punkte) nach Osoba et al. für die Beurteilung der Zeit bis zur Verschlechterung herangezogen (20).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfolgte zu Studienbeginn, dem jeweiligen Tag 1 der ersten 12 Wochen sowie nachfolgend für alle 12 Wochen, der Visite zu Studienende sowie der Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse</u></p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde darüber hinaus die Responderschwelle <math>\geq</math> 15 % der Skalenspannweite gemäß IQWiG Methodenpapier 6.0 (8) als Sensitivitätsanalyse berechnet.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ erfolgte eine Darstellung der <i>Time-to-event</i> Analyse und der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis des FAS. Weiterhin erfolgt die Darstellung der Veränderung gegenüber Studienbeginn auf Basis eines MMRM-Modells.</p> <p>Berücksichtigt wurde der 1. Datenschnitt vom 15.07.2020, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung beinhaltet. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden darüber hinaus Fragebögen einbezogen, die innerhalb der Langzeitnachbeobachtung beantwortet wurden.</p>

Studie	Operationalisierung
Quelle: (10, 25)	
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; MID: <i>Minimal Important Difference</i> ; MMRM: <i>Mixed-Effect Model Repeat Measurement</i> .	

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 den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-301	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie EV-301 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Um die Integrität der Studie zu wahren und eine potenzielle Verzerrung zu minimieren wurden die unverblindeten Studienergebnisse vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde anhand des FAS ausgewertet, welches der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde aufgrund der subjektiven Bewertung des jeweiligen Patienten und

der Kenntnis der Studienmedikation insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

### Rücklaufquote

Die Rücklaufquoten des 1. Datenschnittes zum EORTC QLQ-C30 können dem Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4 entnommen werden.

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)</b>					
EV-301	162/301 (53,8)	1,41 [1,02; 1,91]	156/307 (50,8)	0,99 [0,79; 1,18]	0,79 [0,63; 0,99] p = 0,0456
<b>Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)</b>					
EV-301	162/301 (53,8)	1,41 [1,02; 1,91]	156/307 (50,8)	0,99 [0,79; 1,18]	0,79 [0,63; 0,99] p = 0,0456
<b>Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)</b>					
EV-301	153/301 (50,8)	1,87 [1,25; 2,66]	151/307 (49,2)	1,45 [1,12; 1,68]	0,78 [0,62; 0,99] p = 0,0405
<b>Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)</b>					
EV-301	118/301 (39,2)	6,34 [3,58; 7,56]	120/307 (39,1)	2,40 [1,84; 4,99]	0,78 [0,60; 1,01] p = 0,0578
<b>Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)</b>					
EV-301	174/301 (57,8)	0,99 [0,79; 1,38]	175/307 (57,0)	0,79 [0,72; 0,99]	0,76 [0,62; 0,95] p = 0,0147
<b>Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)</b>					
EV-301	174/301 (57,8)	0,99 [0,79; 1,38]	175/307 (57,0)	0,79 [0,72; 0,99]	0,76 [0,62; 0,95] p = 0,0147

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)</b>					
EV-301	116/301 (38,5)	5,45 [2,46; 6,54]	124/307 (40,4)	2,43 [1,48; 4,17]	0,73 [0,56; 0,95] p = 0,0188
<b>Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)</b>					
EV-301	116/301 (38,5)	5,45 [2,46; 6,54]	124/307 (40,4)	2,43 [1,48; 4,17]	0,73 [0,56; 0,95] p = 0,0188
<b>Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)</b>					
EV-301	155/301 (51,5)	1,71 [1,28; 2,20]	143/307 (46,6)	1,45 [1,02; 1,64]	0,91 [0,72; 1,14] p = 0,4012
<b>Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)</b>					
EV-301	155/301 (51,5)	1,71 [1,28; 2,20]	143/307 (46,6)	1,45 [1,02; 1,64]	0,91 [0,72; 1,14] p = 0,4012
<b>Soziale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)</b>					
EV-301	167/301 (55,5)	1,02 [0,79; 1,41]	156/307 (50,8)	0,89 [0,76; 1,08]	0,87 [0,69; 1,09] p = 0,2027
<b>Soziale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)</b>					
EV-301	167/301 (55,5)	1,02 [0,79; 1,41]	156/307 (50,8)	0,89 [0,76; 1,08]	0,87 [0,69; 1,09] p = 0,2027
Quelle: (49, 50)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.					
b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test.					
Abkürzungen: ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; n: <i>Anzahl Patienten mit Ereignis</i> ; N: <i>Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse</i> .					

In Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des generischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigte sich in vier der sechs Dimensionen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin. Neben dem „Globalen Gesundheitsstatus“ (HR: 0,79 (95 %-KI [0,63; 0,99]); p = 0,0456), der „Körperlichen Funktion“ (HR: 0,78 (95 %-KI [0,62; 0,99]); p = 0,0405) und der „Rollenfunktion“ (HR: 0,76 (95 %-KI [0,62; 0,95]); p = 0,0147) trat auch eine Verschlechterung der „Emotionalen Funktion“ (HR: 0,73 (95 %-KI [0,56; 0,95]); p = 0,0188) statistisch signifikant später unter Enfortumab Vedotin im Vergleich zu einer Chemotherapie auf (1. Datenschnitt).

Mit Ausnahme der „Körperlichen Funktion“ (HR: 0,78 (95 %-KI [0,60; 1,01]);  $p = 0,0578$ ) bestätigten die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse die Beobachtungen der Primäranalyse (1. Datenschnitt).

Die Kaplan-Meier Kurven der Auswertungen mit einer Responseschwelle  $\geq 15\%$  finden sich im separaten Anhang 4-G1 (1. Datenschnitt) zu diesem Modul 4A (51).

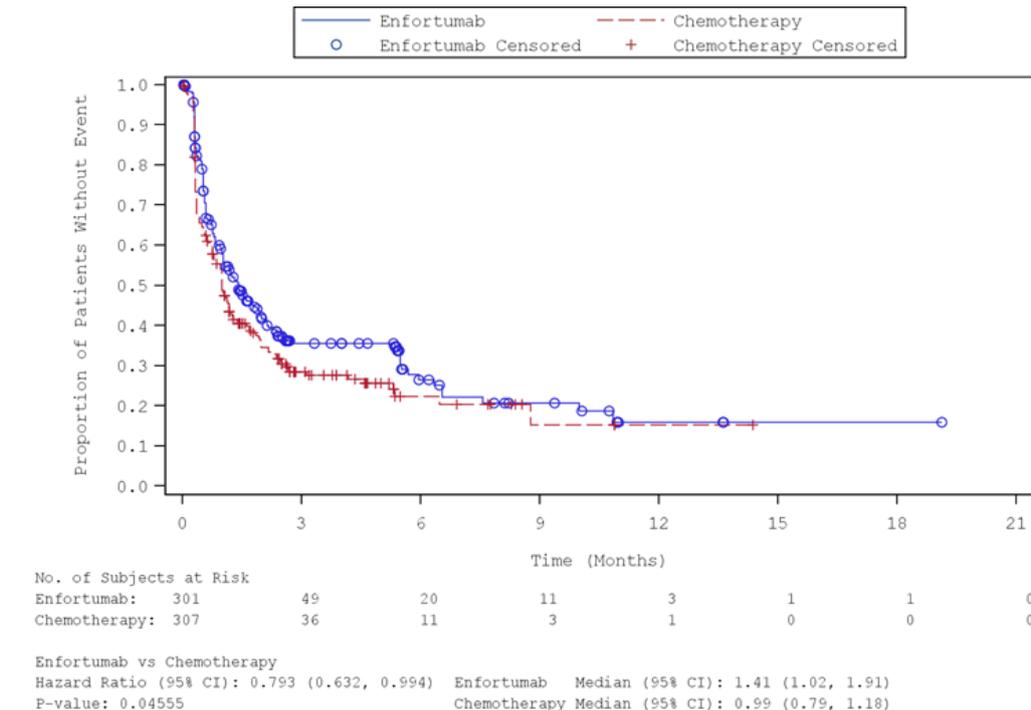


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
Quelle: (52)

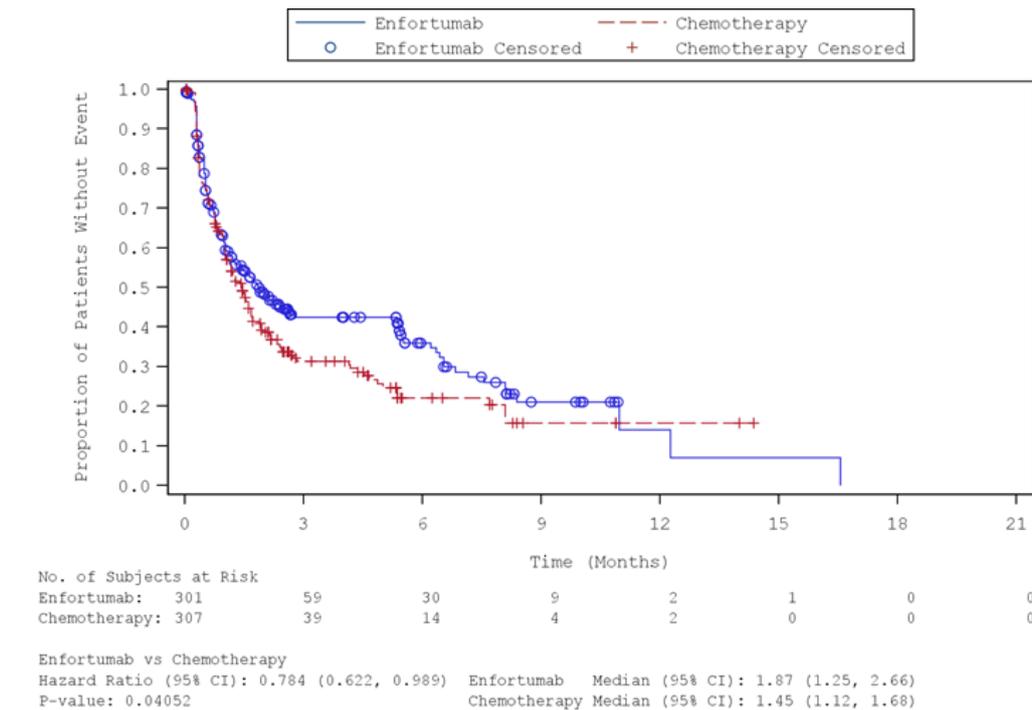


Abbildung 41:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

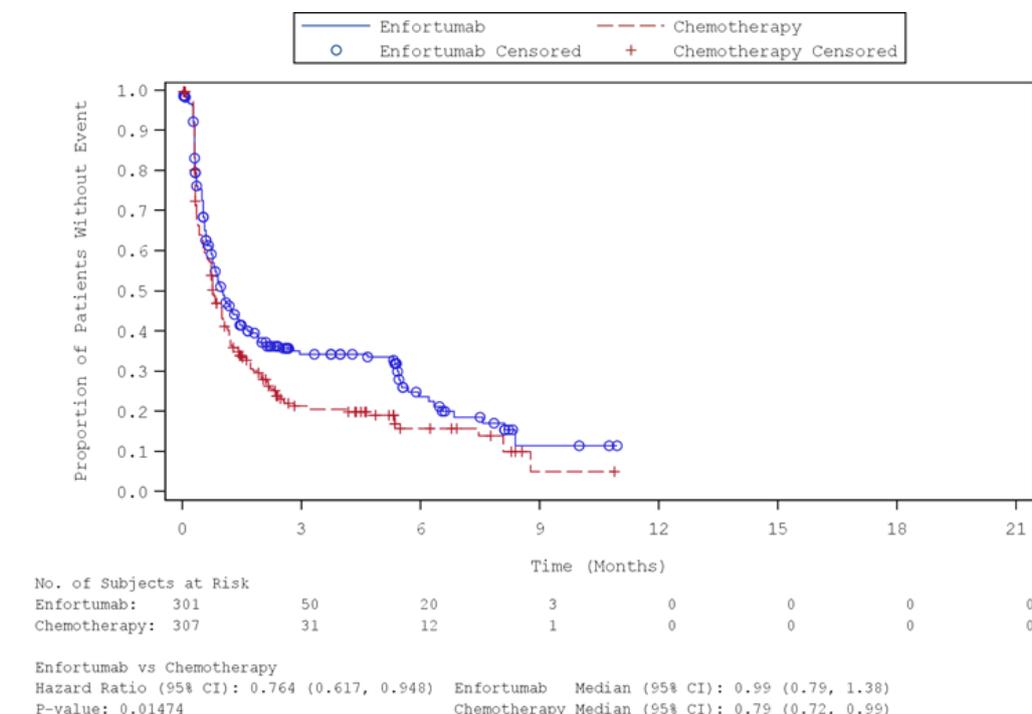


Abbildung 42:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

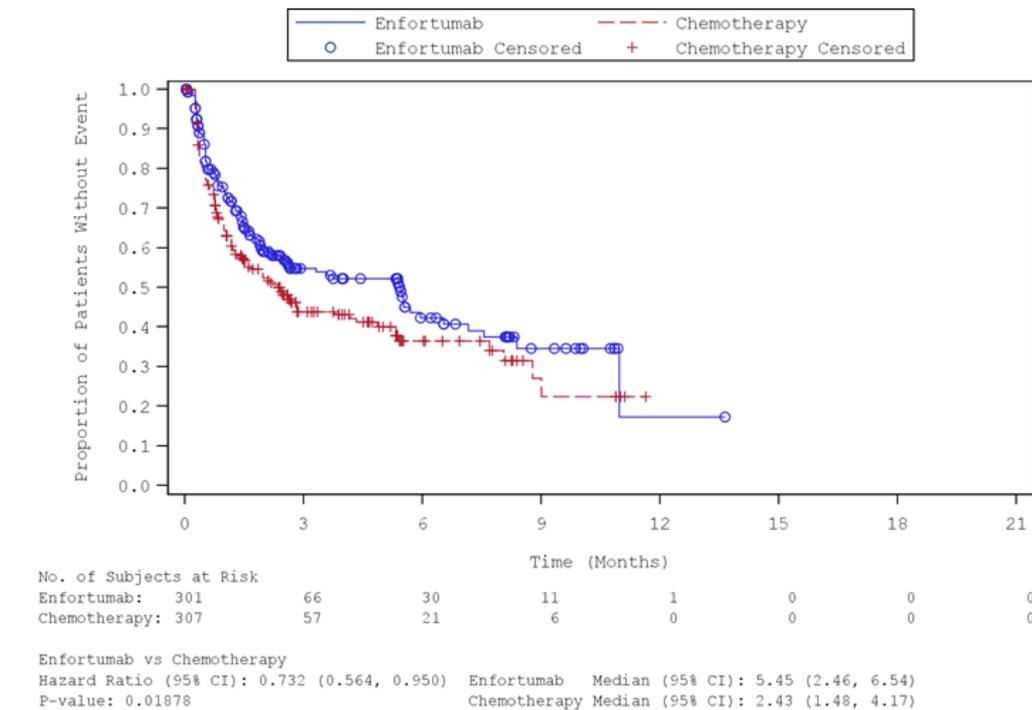


Abbildung 43:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

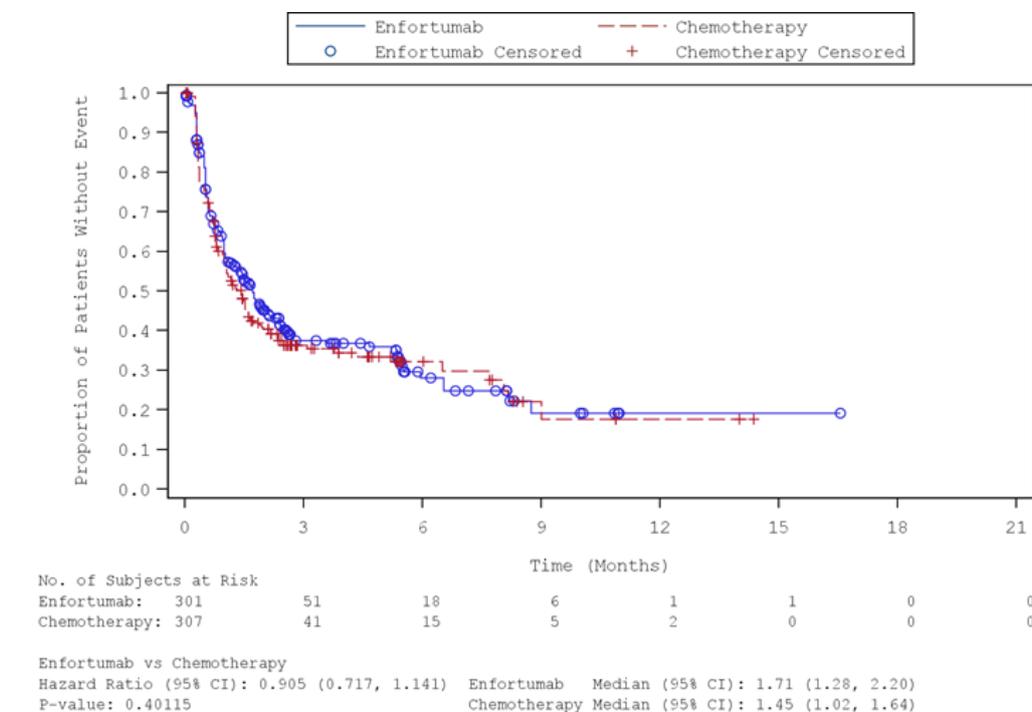


Abbildung 44:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

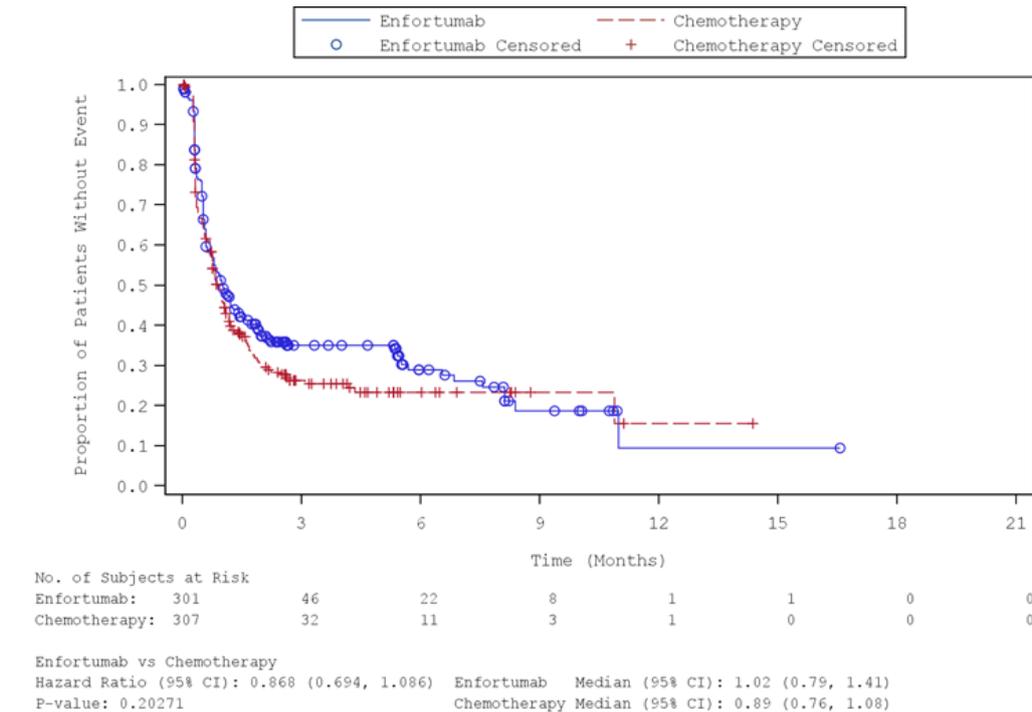


Abbildung 45:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Soziale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (52)

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin			Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)			Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	
	N	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	N	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD (95 %-KI) p-Wert	Hedges' g (95 %-KI)
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>								
EV-301	232	64,48 (19,13)	-3,23 (0,79)	196	67,18 (18,46)	-7,44 (0,86)	4,21 [1,92; 6,50] p = 0,0003	0,26 [0,07; 0,46]
<b>Körperliche Funktion</b>								
EV-301	232	76,21 (20,99)	-2,72 (0,84)	196	77,48 (20,24)	-5,96 (0,91)	3,24 [0,81; 5,67] p = 0,0092	0,21 [0,02; 0,40]
<b>Rollenfunktion</b>								
EV-301	232	75,79 (26,89)	-6,85 (1,17)	196	75,68 (25,34)	-11,12 (1,28)	4,27 [0,87; 7,67] p = 0,0140	0,19 [-0,00; 0,38]
<b>Emotionale Funktion</b>								
EV-301	232	77,73 (20,83)	1,70 (0,80)	196	77,64 (20,36)	-1,12 (0,88)	2,81 [0,48; 5,15] p = 0,0185	0,18 [-0,01; 0,37]
<b>Kognitive Funktion</b>								
EV-301	232	86,14 (17,28)	-2,11 (0,83)	196	85,54 (19,04)	-2,77 (0,90)	0,66 [-1,74; 3,07] p = 0,5883	0,04 [-0,15; 0,23]
<b>Soziale Funktion</b>								
EV-301	232	81,11 (24,34)	-5,38 (1,14)	196	81,04 (23,37)	-9,50 (1,24)	4,12 [0,82; 7,43] p = 0,0146	0,19 [0,00; 0,38]
Quelle: (53)								
Abkürzungen: LS-MD: <i>Least Square-Mean Difference</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> ).								

Bei kontinuierlicher Auswertung auf Basis des MMRM-Modells ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede für die Dimensionen „Globaler Gesundheitszustand“ (LS-MD: 4,21 (95 %-KI [1,92; 6,50]);  $p = 0,0003$ ), „Körperliche Funktion“ (LS-MD: 3,24 (95 %-KI [0,81; 5,67]);  $p = 0,0092$ ), „Rollenfunktion“ (LS-MD: 4,27 (95 %-KI [0,87; 7,67]);  $p = 0,0140$ ), „Emotionale Funktion“ (LS-MD: 2,81 (95 %-KI [0,48; 5,15]);  $p = 0,0185$ ) und „Soziale Funktion“ (LS-MD: 4,12 (95 %-KI [0,82; 7,43]);  $p = 0,0146$ ). Diese statistisch signifikanten Unterschiede waren alle zugunsten von Enfortumab Vedotin gerichtet, jedoch anhand des Hedges' g nicht als klinisch relevant einzustufen, da das Konfidenzintervall zum Hedges' g nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von + 0,2 lag (1. Datenschnitt).

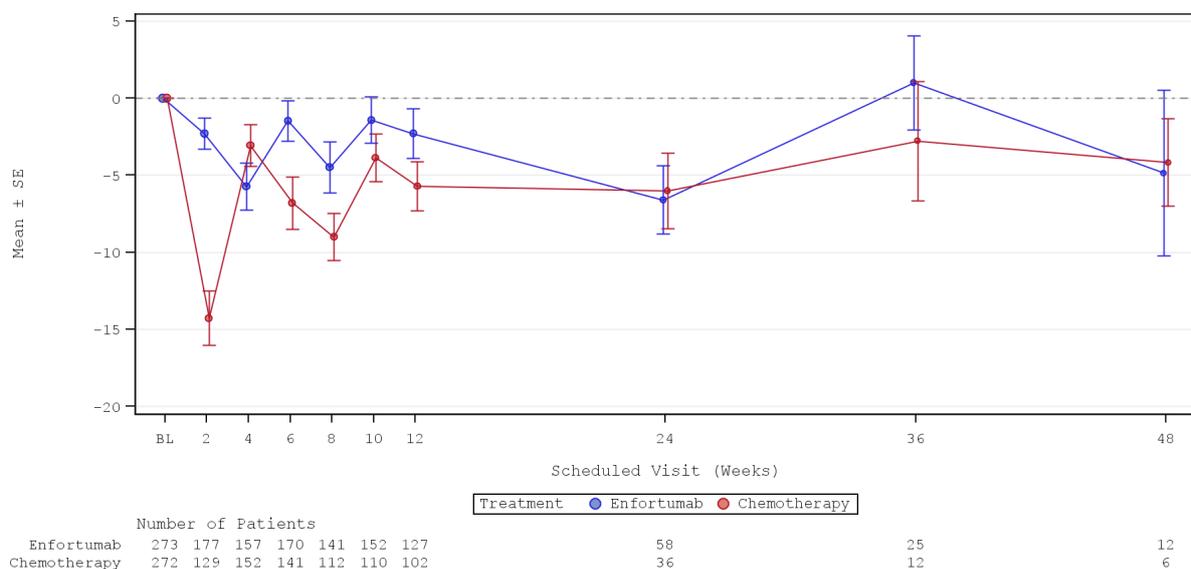


Abbildung 46: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Globaler Gesundheitsstatus“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

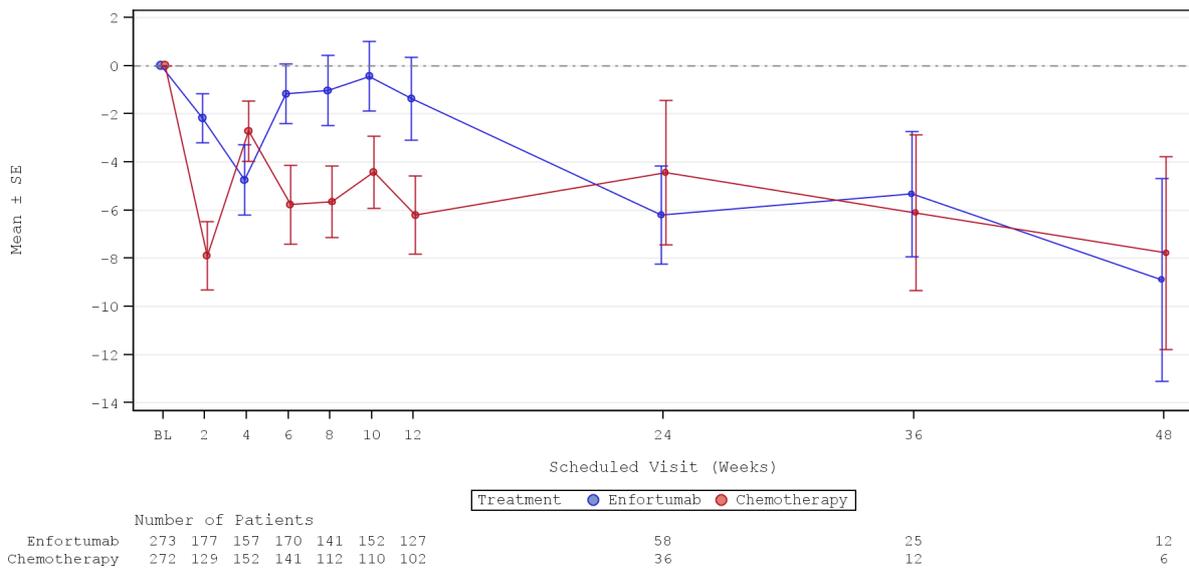


Abbildung 47: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Körperliche Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

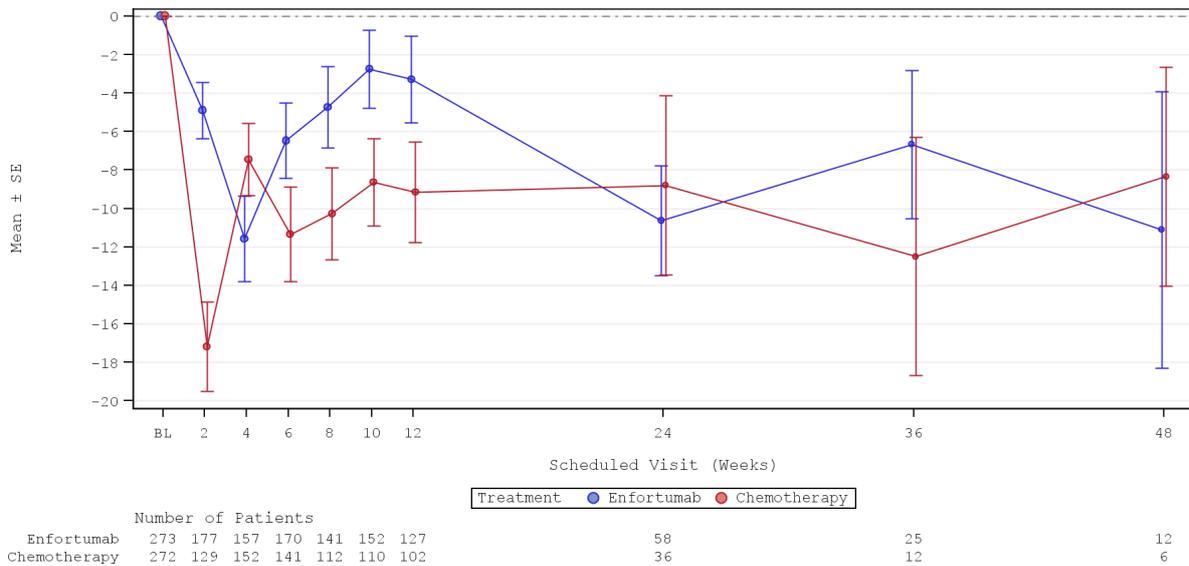


Abbildung 48: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Rollenfunktion“ – Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

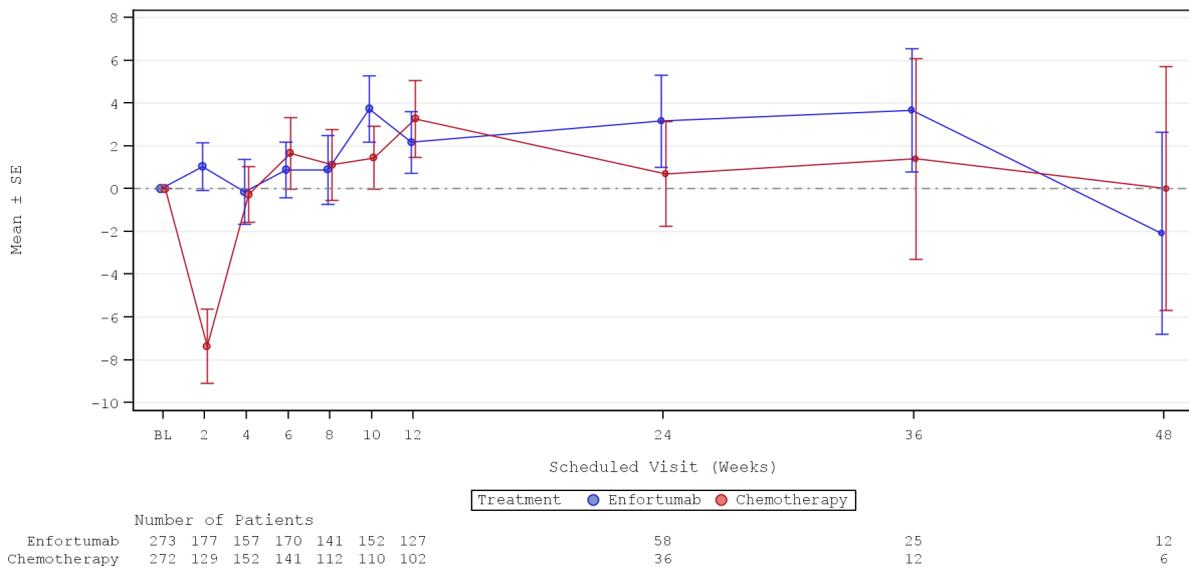


Abbildung 49: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Emotionale Funktion“ – Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

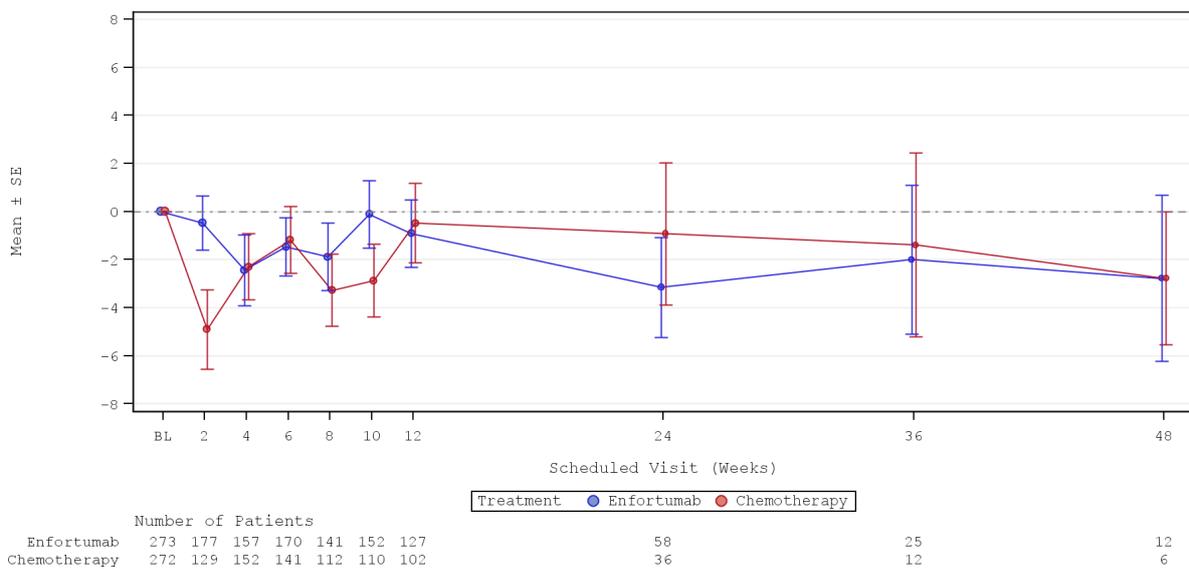


Abbildung 50: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Kognitive Funktion“ – Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

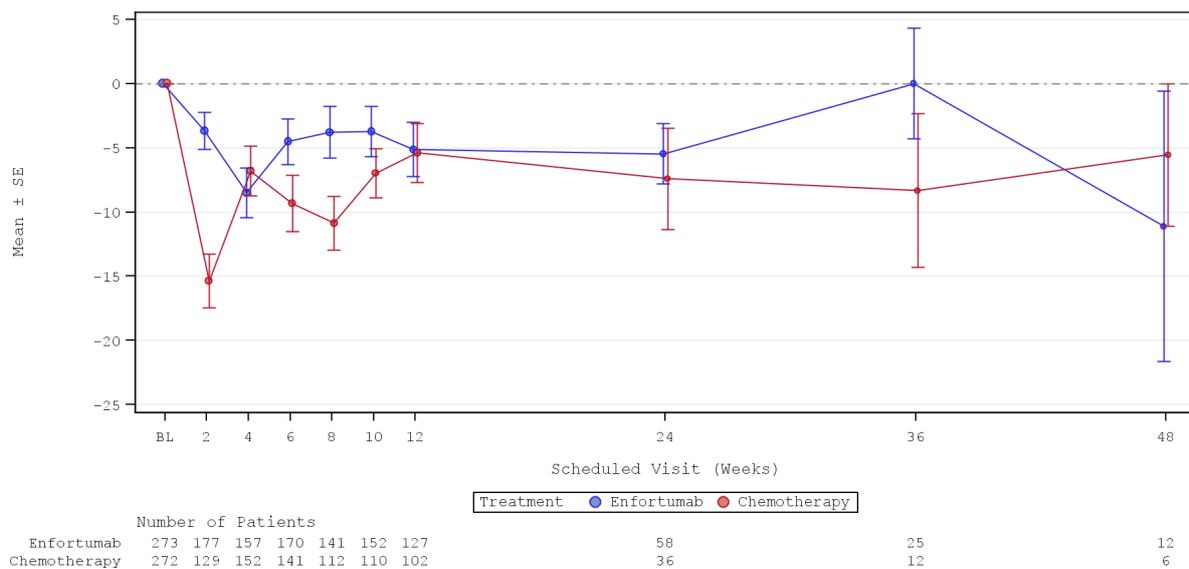


Abbildung 51: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Soziale Funktion“ – Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

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

Die Durchführung einer Meta-Analyse war im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich, da mit der Studie EV-301 nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

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

**4.3.1.3.1.4 Endpunktkategorie „Sicherheit“ – RCT****4.3.1.3.1.4.1 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT**

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
EV-301	<p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war 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 UE konnte daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), Symptom oder jede Krankheit (neu oder verschlimmert) sein, welches zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels assoziiert war.</p> <p>Behandlungsbedingte UE (TEAE) wurden nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung und bis zu 30 Tage (+ 7 Tage) nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst.</p> <p>Die Schwere aller UE (einschließlich abweichender klinischer Laborwerte) wurde vom Prüfarzt basierend auf der National Cancer Institute (NCI) <i>Common Terminology Criteria for Adverse Event</i> (CTCAE) Version 4.03 bewertet. Alle UE wurden im 1. Datenschnitt anhand von <i>Preferred Term</i> (PT) und <i>System Organ Class</i> (SOC) unter Verwendung des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Version 23.0 kodiert. Die Kodierung erfolgte im Rahmen des 2. Datenschnittes anhand der MedDRA Version 24.0, was in minimalen Abweichungen zwischen den Datenschnitten resultieren kann.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>UE wurden zu jeder Visite unter der Behandlung sowie 30 Tage (+ 7 Tage) nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der <i>Time-to-event</i> Analyse und der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis des SAF. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden ebenso unerwünschte Ereignisse einbezogen, die nach der Sicherheitsnachbeobachtung erfasst wurden.</p> <p><i>Progressionsbereinigte UE</i></p> <p>Neben der Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE wird zusätzlich eine progressionsbereinigte Analyse dargestellt. Hinsichtlich der progressionsbereinigten Auswertung wurden die folgende SOC und die folgenden PTs einer Krankheitsprogression zugeordnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Progression eines malignen Neoplasmas (PT)</li> <li>▪ Tumorschmerzen (PT)</li> <li>▪ Krebschmerzen (PT)</li> <li>▪ Metastasen im Zentralnervensystem (PT)</li> <li>▪ Adenokarzinom des Magens (PT)</li> <li>▪ Übergangszellkarzinom der Blase (PT)</li> <li>▪ Maligne Aszites (PT)</li> <li>▪ Bösartiger Pleuraerguss (PT)</li> </ul> </li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tumor-bedingtes Fieber (PT)</li> <li>▪ Tumorblutung (PT)</li> <li>• Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hämaturie (PT)</li> <li>▪ Harnwegsobstruktion (PT)</li> </ul> </li> </ul> <p><i>UE nach SOC und PT</i></p> <p>Neben der Auswertung der Gesamtrate wurden die individuellen UE nach SOC und PT wie folgt selektiert und bei Vorliegen eines statistisch signifikanten Unterschiedes dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind;</li> <li>• Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.</li> </ul> <p>Berücksichtigt wurde der 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 sowie der 2. Datenschnitt vom 30.07.2021, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung sowie potentielle Erfassungen in den nachfolgenden Beobachtungsphasen beinhaltet.</p>
<p>Quelle: (10, 25)</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; NCI: <i>National Cancer Institute</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i>; TEAE: <i>Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis</i>; UE: <i>Unerwünschtes Ereignis</i>.</p>	

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-301	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie EV-301 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Ein möglicher Einfluss der Kenntnis der Studienmedikation auf das Verzerrungspotenzial wird als untergeordnet angesehen, da die

Klassifizierung, insbesondere der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, anhand von klar definierten Kriterien erfolgt. Die fehlende Verblindung hat demnach keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ wurde anhand des SAF ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Den unterschiedlichen Behandlungsdauern wurde mittels der durchgeführten Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen.

Aus dem Studienbericht und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; Time-to-event Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>					
EV-301	290/296 (98,0)	0,20 [0,16; 0,23]	288/291 (99,0)	0,13 [0,10; 0,16]	0,92 [0,78; 1,09] p = 0,4193
<b>Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt</b>					
EV-301	289/296 (97,6)	0,20 [0,16; 0,23]	287/291 (98,6)	0,13 [0,10; 0,16]	0,93 [0,78; 1,10] p = 0,4684
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>					
EV-301	85/296 (28,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	123/291 (42,3)	n. e. [7,06; n. e.]	0,59 [0,44; 0,77] p = 0,0001
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Anämie (PT)</b>					
EV-301	60/296 (20,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	87/291 (29,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,63 [0,45; 0,87] p = 0,0053
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)</b>					
EV-301	4/296 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/291 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,23 [0,08; 0,70] p = 0,0046
<b>Augenerkrankungen (SOC)</b>					
EV-301	80/296 (27,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	26/291 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,44 [2,20; 5,36] p < 0,0001
<b>Augenerkrankungen (SOC) – Trockene Augen (PT)</b>					
EV-301	19/296 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/291 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,12 [1,81; 20,70] p = 0,0009
<b>Augenerkrankungen (SOC) – Tränensekretion verstärkt (PT)</b>					
EV-301	30/296 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/291 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,40 [1,23; 4,70] p = 0,0084
<b>Augenerkrankungen (SOC) – Sehen verschwommen (PT)</b>					
EV-301	16/296 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/291 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,20 [1,17; 8,75] p = 0,0167

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)</b>					
<b>Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Diarrhö (PT)</b>					
EV-301	103/296 (34,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	67/291 (23,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,60 [1,17; 2,18] p = 0,0028
<b>Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Mundtrockenheit (PT)</b>					
EV-301	24/296 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/291 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,25 [1,40; 7,57] p = 0,0039
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>					
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Schüttelfrost (PT)</b>					
EV-301	17/296 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/291 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,66 [1,05; 6,75] p = 0,0326
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)</b>					
EV-301	108/296 (36,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	78/291 (26,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [1,03; 1,84] p = 0,0318
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>					
EV-301	152/296 (51,4)	6,08 [3,52; n. e.]	105/291 (36,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,47 [1,15; 1,89] p = 0,0023
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Bindehautentzündung (PT)</b>					
EV-301	19/296 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	9,90 [2,30; 42,59] p = 0,0002
<b>Untersuchungen (SOC)</b>					
<b>Untersuchungen (SOC) – Alaninaminotransferase erhöht (PT)</b>					
EV-301	27/296 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/291 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,27 [2,03; 13,72] p = 0,0001
<b>Untersuchungen (SOC) – Amylase erhöht (PT)</b>					
EV-301	11/296 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,47 [1,21; 24,73] p = 0,0133
<b>Untersuchungen (SOC) – Aspartataminotransferase erhöht (PT)</b>					
EV-301	36/296 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/291 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,24 [2,84; 18,47] p < 0,0001
<b>Untersuchungen (SOC) – Blutkreatinin erhöht (PT)</b>					
EV-301	26/296 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/291 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,90 [1,69; 9,01] p = 0,0006

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Untersuchungen (SOC) – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</b>					
EV-301	33/296 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	54/291 (18,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,51 [0,33; 0,79] p = 0,0022
<b>Untersuchungen (SOC) – Gewichtsabnahme (PT)</b>					
EV-301	48/296 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/291 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,36 [1,40; 3,98] p = 0,0010
<b>Untersuchungen (SOC) – Leukozytenzahl erniedrigt (PT)</b>					
EV-301	16/296 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/291 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,45 [0,25; 0,82] p = 0,0079
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)</b>					
EV-301	174/296 (58,8)	2,17 [1,41; 4,11]	126/291 (43,3)	n. e. [6,05; n. e.]	1,45 [1,15; 1,82] p = 0,0016
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – Verminderter Appetit (PT)</b>					
EV-301	121/296 (40,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	78/291 (26,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,54 [1,16; 2,05] p = 0,0026
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – Hyperglykämie (PT)</b>					
EV-301	31/296 (10,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/291 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,13 [2,14; 12,31] p < 0,0001
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)</b>					
EV-301	100/296 (33,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	120/291 (41,2)	n. e. [8,02; n. e.]	0,68 [0,52; 0,89] p = 0,0053
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Arthralgie (PT)</b>					
EV-301	20/296 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	36/291 (12,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,48 [0,28; 0,83] p = 0,0079
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Myalgie (PT)</b>					
EV-301	15/296 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/291 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,43 [0,24; 0,80] p = 0,0062
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>					
EV-301	189/296 (63,9)	2,83 [2,20; 3,68]	137/291 (47,1)	6,97 [3,94; n. e.]	1,42 [1,14; 1,78] p = 0,0017
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Dysgeusie (PT)</b>					
EV-301	74/296 (25,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/291 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,41 [2,13; 5,46] p < 0,0001
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Periphere motorische Neuropathie (PT)</b>					
EV-301	11/296 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = 0,0030

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Periphere sensorische Neuropathie (PT)</b>					
EV-301	102/296 (34,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	66/291 (22,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,42 [1,04; 1,95] p = 0,0244
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Geschmacksstörung (PT)</b>					
EV-301	11/296 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = 0,0008
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>					
EV-301	75/296 (25,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	52/291 (17,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,44 [1,01; 2,05] p = 0,0436
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) – Akute Nierenschäden (PT)</b>					
EV-301	19/296 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/291 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,34 [1,02; 5,34] p = 0,0382
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>					
EV-301	101/296 (34,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	68/291 (23,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,48 [1,09; 2,02] p = 0,0119
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>					
EV-301	237/296 (80,1)	0,66 [0,49; 0,79]	150/291 (51,5)	3,12 [1,41; n. e.]	2,22 [1,80; 2,73] p < 0,0001
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Blase (PT)</b>					
EV-301	9/296 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,90 [1,13; 70,27] p = 0,0120
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Medikamentenausschlag (PT)</b>					
EV-301	26/296 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/291 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,77 [2,36; 19,39] p < 0,0001
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Trockene Haut (PT)</b>					
EV-301	50/296 (16,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/291 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,64 [2,41; 8,93] p < 0,0001
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Juckreiz (PT)</b>					
EV-301	102/296 (34,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/291 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,36 [3,93; 10,30] p < 0,0001
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Hautausschlag (PT)</b>					
EV-301	50/296 (16,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/291 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,06 [1,77; 5,32] p < 0,0001
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Hautausschlag erythematös (PT)</b>					
EV-301	10/296 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	9,79 [1,25; 76,58] p = 0,0075

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Hautausschlag makulo-papulös (PT)</b>					
EV-301	50/296 (16,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/291 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	9,40 [4,01; 22,01] p < 0,0001
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Hyperpigmentierung der Haut (PT)</b>					
EV-301	19/296 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	20,70 [2,76; 155,15] p < 0,0001
Quelle: (61, 62) 1. Datenschnitt: 15.07.2020 a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test. Abkürzungen: ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

In der Studie EV-301 wiesen insgesamt 98,0 % der Patienten (290/296) im Enfortumab Vedotin-Behandlungsarm und 99,0 % der Patienten (288/291) im Chemotherapie-Arm mindestens ein UE auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses betrug 0,20 Monate (95 %-KI [0,16; 0,23]) in der Enfortumab Vedotin-Behandlungsgruppe und 0,13 Monate (95 %-KI [0,10; 0,16]) im Chemotherapie-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte einen numerischen Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin, welcher nicht statistisch signifikant war (HR: 0,92 (95 %-KI [0,78; 1,09]); p = 0,4193; 1. Datenschnitt; siehe Abbildung 52).

Die Auswertung der UE ohne Einbezug von Ereignissen, welche einer Krankheitsprogression zugeordnet werden können, bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse (HR: 0,93 (95 %-KI [0,78; 1,10]); p = 0,4684; 1. Datenschnitt; siehe Abbildung 53). Insgesamt konnte nur ein Ereignis je Behandlungsarm einer Krankheitsprogression zugeordnet werden.

Bei differenzierter Betrachtung und Beurteilung der UE auf Basis der SOC und PT, konnten zwischen den Behandlungsarmen bei acht SOC und 34 PT statistisch signifikante Unterschiede beobachtet werden.

In zwei SOC und sechs PT zeigte die Behandlung mit Enfortumab Vedotin einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu einer Chemotherapie. Im Enfortumab Vedotin-Arm wiesen statistisch signifikant weniger Patienten mindestens ein Ereignis aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR: 0,59 (95 %-KI [0,44; 0,77]); p = 0,0001) einschließlich dem PT „Anämie“ (HR: 0,63 (95 %-KI [0,45; 0,87]); p = 0,0053) und dem PT „Febrile Neutropenie“ (HR: 0,23 (95 %-KI [0,08; 0,70]); p = 0,0046) auf. Zudem

traten „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (SOC) im Interventionsarm signifikant weniger auf als im Chemotherapie-Arm (HR: 0,68 (95 %-KI [0,52; 0,89]);  $p = 0,0053$ ). Auch die zugehörigen PT „Arthralgie“ (HR: 0,48 (95 %-KI [0,28; 0,83]);  $p = 0,0079$ ) und „Myalgie“ (HR: 0,43 (95 %-KI [0,24; 0,80]);  $p = 0,0062$ ) waren vorteilhaft unter Enfortumab Vedotin. Weiterhin konnten unter einer Therapie mit Enfortumab Vedotin signifikant weniger Patienten im Vergleich zum Chemotherapie-Arm mit dem PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR: 0,51 (95 %-KI [0,33; 0,79]);  $p = 0,0022$ ) und „Leukozytenzahl erniedrigt“ (HR: 0,45 (95 %-KI [0,25; 0,82]);  $p = 0,0079$ ) beobachtet werden (1. Datenschnitt).

Unter einer Therapie mit Enfortumab Vedotin traten insbesondere statistisch signifikant mehr Fälle der SOC „Augenerkrankungen“ (HR: 3,44 (95 %-KI [2,20; 5,36]);  $p < 0,0001$ ), „Erkrankungen des Nervensystems“ (HR: 1,42 (95 %-KI [1,14; 1,78]);  $p = 0,0017$ ) sowie „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (HR: 2,22 (95 %-KI [1,80; 2,73]),  $p < 0,0001$ ) auf. Weiterhin zeigte sich auch ein erhöhtes Auftreten an „Bindehautentzündungen“ (HR: 9,90 (95 %-KI [2,30; 42,59]);  $p = 0,0002$ ) unter Enfortumab Vedotin (1. Datenschnitt).

Da die generellen unerwünschten Ereignisse eine Vielzahl an Laborparametern sowie nicht patientenrelevante Ereignisse umfassen, erfolgt die Darstellung lediglich ergänzend.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zu den SOC und PT finden sich im separaten Anhang 4-G1 (1. Datenschnitt) zu diesem Modul 4A.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>					
EV-301	290/296 (98,0)	0,20 [0,16; 0,23]	288/291 (99,0)	0,13 [0,10; 0,16]	0,92 [0,78; 1,09] p = 0,3924
<b>Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt</b>					
EV-301	289/296 (97,6)	0,20 [0,16; 0,23]	287/291 (98,6)	0,13 [0,10; 0,16]	0,93 [0,78; 1,10] p = 0,4409
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>					
EV-301	87/296 (29,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	128/291 (44,0)	n. e. [7,06; n. e.]	0,56 [0,43; 0,74] p < 0,0001
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Anämie (PT)</b>					
EV-301	62/296 (20,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	91/291 (31,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,61 [0,44; 0,84] p = 0,0023
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)</b>					
EV-301	4/296 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/291 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,23 [0,08; 0,70] p = 0,0046
<b>Augenerkrankungen (SOC)</b>					
EV-301	86/296 (29,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	26/291 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,67 [2,36; 5,70] p < 0,0001
<b>Augenerkrankungen (SOC) – Katarakt (PT)</b>					
EV-301	10/296 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,13 [0,90; 19,04] p = 0,0491
<b>Augenerkrankungen (SOC) – Trockene Augen (PT)</b>					
EV-301	20/296 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/291 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,41 [1,90; 21,57] p = 0,0006
<b>Augenerkrankungen (SOC) – Tränensekretion verstärkt (PT)</b>					
EV-301	34/296 (11,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/291 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,72 [1,41; 5,27] p = 0,0020
<b>Augenerkrankungen (SOC) – Sehen verschwommen (PT)</b>					
EV-301	17/296 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/291 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,39 [1,25; 9,20] p = 0,0111

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)</b>					
<b>Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Diarrhö (PT)</b>					
EV-301	106/296 (35,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	70/291 (24,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,57 [1,16; 2,12] p = 0,0036
<b>Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Mundtrockenheit (PT)</b>					
EV-301	24/296 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/291 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,25 [1,40; 7,57] p = 0,0039
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>					
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Schüttelfrost (PT)</b>					
EV-301	20/296 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/291 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,12 [1,25; 7,77] p = 0,0101
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)</b>					
EV-301	110/296 (37,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	81/291 (27,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,34 [1,01; 1,79] p = 0,0454
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Gehstörung (PT)</b>					
EV-301	10/296 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0044
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fieber (PT)</b>					
EV-301	68/296 (23,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	45/291 (15,5)	n. e. [29,73; n. e.]	1,47 [1,01; 2,15] p = 0,0454
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>					
EV-301	157/296 (53,0)	5,45 [3,48; 11,33]	111/291 (38,1)	n. e. [17,68; n. e.]	1,45 [1,14; 1,85] p = 0,0028
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Bindehautentzündung (PT)</b>					
EV-301	19/296 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/291 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,57 [1,94; 22,27] p = 0,0005
<b>Untersuchungen (SOC)</b>					
<b>Untersuchungen (SOC) – Alaninaminotransferase erhöht (PT)</b>					
EV-301	27/296 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/291 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,77 [1,64; 8,67] p = 0,0008
<b>Untersuchungen (SOC) – Aspartataminotransferase erhöht (PT)</b>					
EV-301	36/296 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/291 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,02 [2,53; 14,31] p < 0,0001

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Untersuchungen (SOC) – Blutkreatinin erhöht (PT)</b>					
EV-301	28/296 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/291 (2,7)	n. e. [30,62; n. e.]	4,12 [1,79; 9,45] p = 0,0003
<b>Untersuchungen (SOC) – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</b>					
EV-301	34/296 (11,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	56/291 (19,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,49 [0,32; 0,76] p = 0,0012
<b>Untersuchungen (SOC) – Gewichtsabnahme (PT)</b>					
EV-301	48/296 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/291 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,26 [1,35; 3,79] p = 0,0015
<b>Untersuchungen (SOC) – Leukozytenzahl erniedrigt (PT)</b>					
EV-301	16/296 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	34/291 (11,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,41 [0,22; 0,74] p = 0,0025
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)</b>					
EV-301	176/296 (59,5)	2,17 [1,41; 4,11]	131/291 (45,0)	25,33 [5,68; n. e.]	1,40 [1,12; 1,76] p = 0,0035
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – Verminderter Appetit (PT)</b>					
EV-301	123/296 (41,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	82/291 (28,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,48 [1,12; 1,96] p = 0,0056
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – Hyperglykämie (PT)</b>					
EV-301	31/296 (10,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/291 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,13 [2,14; 12,31] p < 0,0001
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)</b>					
EV-301	106/296 (35,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	123/291 (42,3)	28,32 [14,85; n. e.]	0,71 [0,55; 0,92] p = 0,0109
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Arthralgie (PT)</b>					
EV-301	29/296 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	41/291 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,61 [0,38; 0,98] p = 0,0407
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) – Myalgie (PT)</b>					
EV-301	15/296 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	35/291 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,40 [0,22; 0,73] p = 0,0022
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>					
EV-301	192/296 (64,9)	2,83 [2,20; 3,68]	139/291 (47,8)	6,93 [3,94; n. e.]	1,43 [1,14; 1,78] p = 0,0015
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Dysgeusie (PT)</b>					
EV-301	75/296 (25,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	24/291 (8,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,28 [2,07; 5,21] p < 0,0001

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Periphere motorische Neuropathie (PT)</b>					
EV-301	13/296 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0010
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Periphere sensomotorische Neuropathie (PT)</b>					
EV-301	9/296 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,14 [0,89; 19,20] p = 0,0485
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Periphere sensorische Neuropathie (PT)</b>					
EV-301	105/296 (35,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	68/291 (23,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,42 [1,05; 1,93] p = 0,0233
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Geschmacksstörung (PT)</b>					
EV-301	11/296 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0008
<b>Psychiatrische Erkrankung (SOC)</b>					
<b>Psychiatrische Erkrankung (SOC) – Depression (PT)</b>					
EV-301	11/296 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,15 [1,14; 23,27] p = 0,0176
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>					
EV-301	84/296 (28,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	57/291 (19,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,46 [1,04; 2,05] p = 0,0276
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) – Akute Nierenschäden (PT)</b>					
EV-301	20/296 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/291 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,17 [0,99; 4,77] p = 0,0483
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>					
EV-301	102/296 (34,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	74/291 (25,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [1,02; 1,87] p = 0,0348
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>					
EV-301	238/296 (80,4)	0,62 [0,49; 0,79]	155/291 (53,3)	2,86 [1,41; 12,22]	2,16 [1,76; 2,65] p < 0,0001
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Blase (PT)</b>					
EV-301	9/296 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,89 [1,13; 70,21] p = 0,0121
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Medikamentenausschlag (PT)</b>					
EV-301	26/296 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/291 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,69 [1,92; 11,44] p = 0,0002

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Trockene Haut (PT)</b>					
EV-301	53/296 (17,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/291 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,27 [2,32; 7,87] p < 0,0001
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Juckreiz (PT)</b>					
EV-301	103/296 (34,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/291 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,82 [3,66; 9,25] p < 0,0001
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Hautausschlag (PT)</b>					
EV-301	52/296 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/291 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,55 [1,53; 4,23] p = 0,0002
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Hautausschlag erythematös (PT)</b>					
EV-301	10/296 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	9,69 [1,24; 75,76] p = 0,0079
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Hautausschlag makulo-papulös (PT)</b>					
EV-301	52/296 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/291 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,21 [3,41; 15,25] p < 0,0001
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Hyperpigmentierung der Haut (PT)</b>					
EV-301	20/296 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	10,89 [2,54; 46,75] p = 0,0001
Quelle: (63, 64) 2. Datenschnitt: 30.07.2021 a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test. Abkürzungen: ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR: 0,92 (95 %-KI [0,78; 1,09])); p = 0,3924; 2. Datenschnitt; siehe Abbildung 54). Das Ergebnis der Primäranalyse wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalyse ohne den Einbezug von Ereignissen, die einer Krankheitsprogression zugeordnet werden, bestätigt (HR: 0,93 (95 %-KI [0,78; 1,10])); p = 0,4409; 2. Datenschnitt; siehe Abbildung 55).

Die Ergebnisse hinsichtlich der SOC und PT im 2. Datenschnitt sind überwiegend vergleichbar zum 1. Datenschnitt. Zwischen den Behandlungsarmen konnten bei neun SOC und 38 PT statistisch signifikante Unterschiede beobachtet werden.

Auch im 2. Datenschnitt zeigten sich die statistisch signifikanten Vorteile unter Enfortumab Vedotin in Bezug auf SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR: 0,56 (95 %-KI [0,43; 0,74]);  $p < 0,0001$ ) einschließlich dem PT „Anämie“ (HR: 0,61 (95 %-KI [0,44; 0,84]);  $p = 0,0023$ ) und dem PT „Febrile Neutropenie“ (HR: 0,23 (95 %-KI [0,08; 0,70]);  $p = 0,0046$ ) sowie der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ (HR: 0,71 (95 %-KI [0,55; 0,92]);  $p = 0,0109$ ), einschließlich dem zugehörigen PT „Arthralgie“ (HR: 0,61 (95 %-KI [0,38; 0,98]);  $p = 0,0407$ ) und „Myalgie“ (HR: 0,40 (95 %-KI [0,22; 0,73]);  $p = 0,0022$ ). Weiterhin konnten unter einer Therapie mit Enfortumab Vedotin signifikant weniger Patienten im Vergleich zum Chemotherapie-Arm mit dem PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR: 0,49 (95 %-KI [0,32; 0,76]);  $p = 0,0012$ ) und „Leukozytenzahl erniedrigt“ (HR: 0,41 (95 %-KI [0,22; 0,74]);  $p = 0,0025$ ) beobachtet werden.

Während das PT „Amylase erhöht“ aus der SOC „Untersuchungen“ keine statistische Signifikanz mehr aufweist (HR: 2,86 (95 %-KI [0,92; 8,90]);  $p = 0,0583$ ), traten unter Enfortumab Vedotin insbesondere mehr Ereignisse der SOC „Augenerkrankungen“ (HR: 3,67 (95 %-KI [2,36; 5,70]);  $p < 0,0001$ ), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (HR: 1,45 (95 %-KI [1,14; 1,85]);  $p = 0,0028$ ), „Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen“ (HR: 1,40 (95 %-KI [1,12; 1,76]);  $p = 0,0035$ ), „Erkrankungen des Nervensystems“ (HR: 1,43 (95 %-KI [1,14; 1,78]);  $p = 0,0015$ ) sowie „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (HR: 2,16 (95 %-KI [1,76; 2,65]),  $p < 0,0001$ ) auf.

Da die generellen unerwünschten Ereignisse eine Vielzahl an Laborparametern sowie nicht patientenrelevante Ereignisse umfassen, erfolgt die Darstellung lediglich ergänzend.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zu den SOC und PT finden sich im separaten Anhang 4-G2 (2. Datenschnitt) zu diesem Modul 4A.

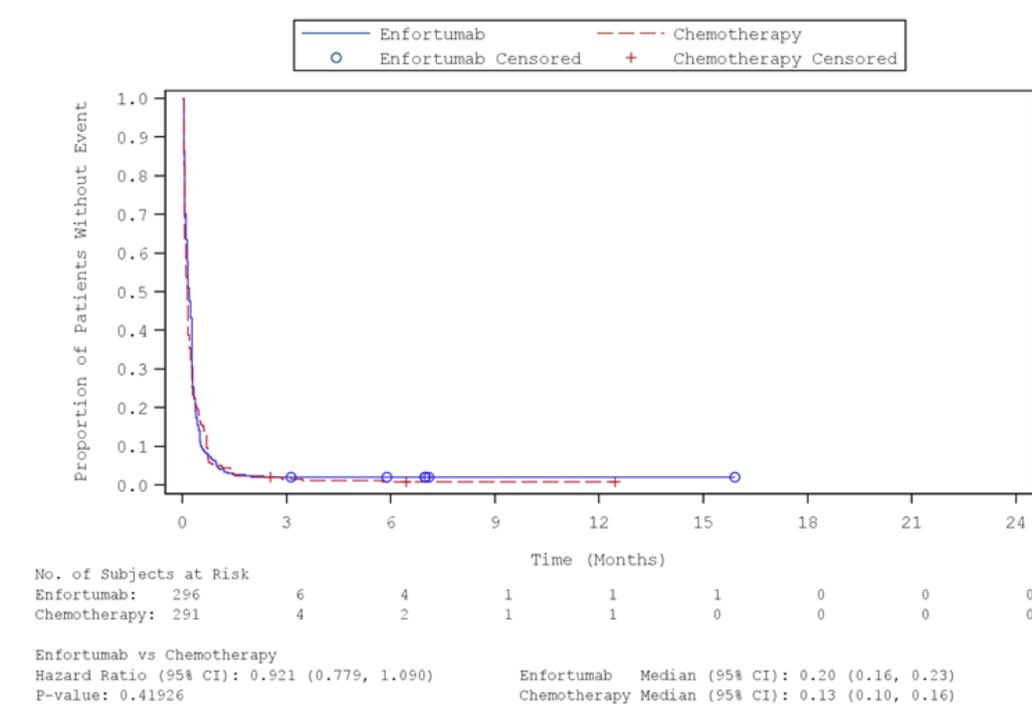


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

Quelle: (65)

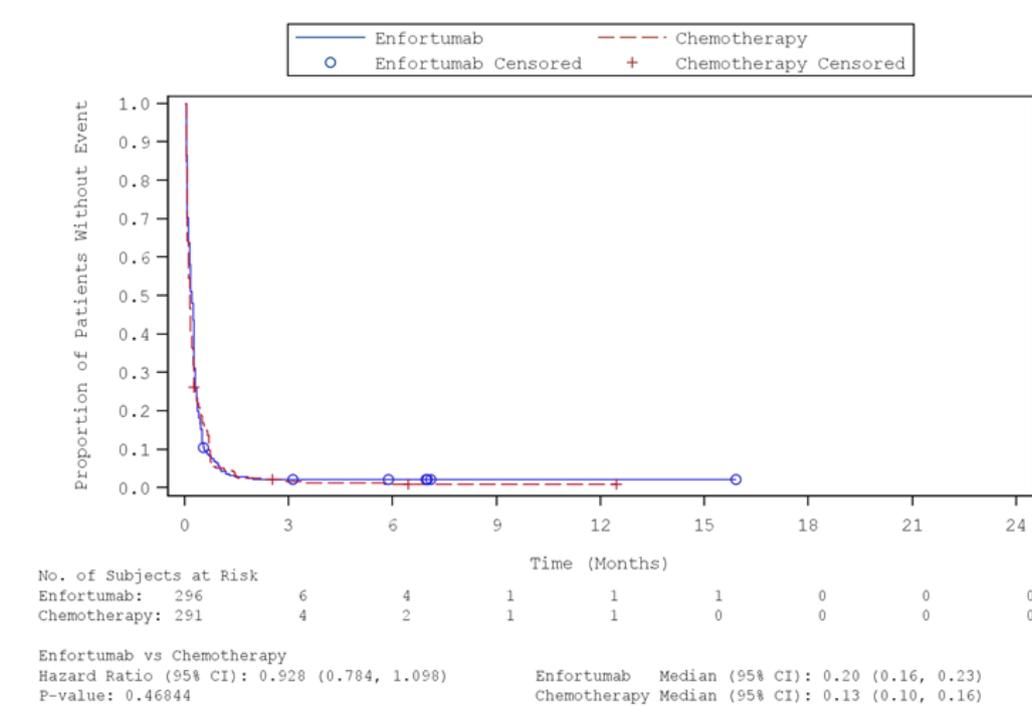


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

Quelle: (66)

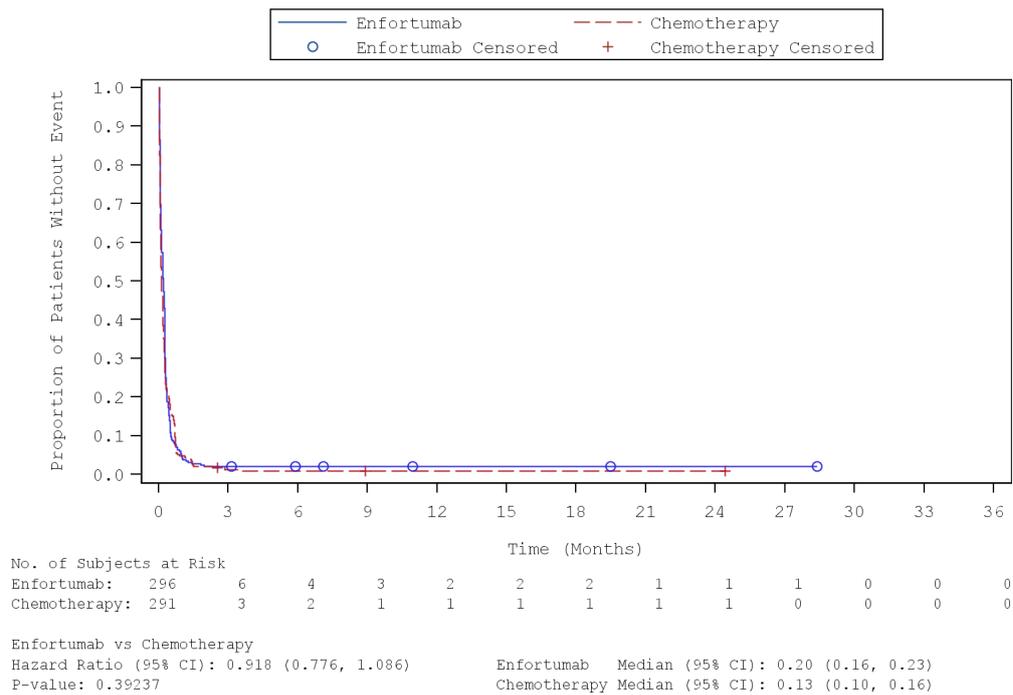


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 2. Datenschnitt 30.07.2021  
 Quelle: (67)

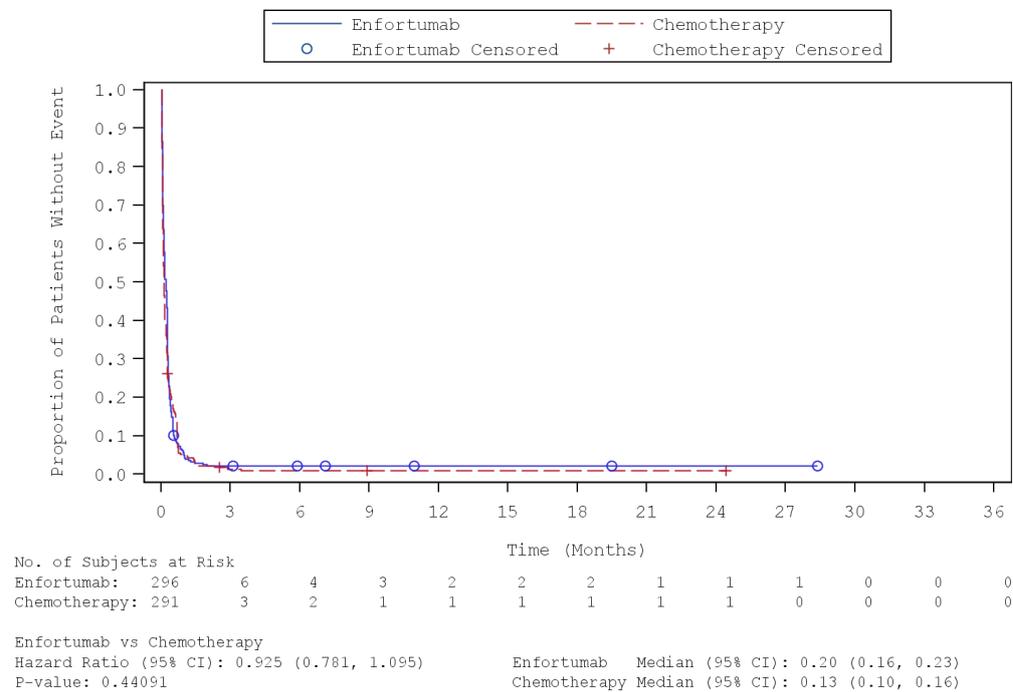


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt 30.07.2021  
 Quelle: (68)

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

Die Durchführung einer Meta-Analyse war im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich, da mit der Studie EV-301 nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

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

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

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
EV-301	<p>UE wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert.</p> <p>Die Schwere aller UE (einschließlich abweichender klinischer Laborwerte) wurde vom Prüfarzt basierend auf der <i>National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) Version 4.03</i> bewertet. Für Bedingungen, die nicht innerhalb des CTCAE spezifiziert waren, wurden die folgenden Kriterien für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad &lt; 3) bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad 1 (mild): asymptomatisch oder mild symptomatisch; nur klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht angezeigt</li> <li>• Grad 2 (moderat): minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention angezeigt.</li> </ul> <p><u>Erhebung</u></p> <p>UE wurden zu jeder Visite unter der Behandlung sowie 30 Tage (+ 7 Tage) nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad &lt; 3) UE“ erfolgte eine Darstellung der <i>Time-to-event</i> Analyse und der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis des SAF. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden ebenso unerwünschte Ereignisse einbezogen, die nach der Sicherheitsnachbeobachtung erfasst wurden.</p> <p><u>Progressionsbereinigte UE</u></p> <p>Wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, fand ebenso für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad &lt; 3) UE“ eine progressionsbereinigte Auswertung statt.</p> <p>Berücksichtigt wurde der 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 sowie der 2. Datenschnitt vom 30.07.2021, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung sowie potentielle Erfassungen in den nachfolgenden Beobachtungsphasen beinhaltet.</p>
<p>Quelle: (10, 25)</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; NCI: <i>National Cancer Institute</i>; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>	

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

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad &lt; 3) unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-301	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der Studie EV-301 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Ein möglicher Einfluss der Kenntnis der Studienmedikation auf das Verzerrungspotenzial wird als untergeordnet angesehen, da die Klassifizierung, insbesondere der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, anhand von klar definierten Kriterien erfolgt. Die fehlende Verblindung hat demnach keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten.

Der Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand des SAF ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Den unterschiedlichen Behandlungsdauern wurde mittels der durchgeführten Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen.

Aus dem Studienbericht und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Nicht schwere (CTCAE Grad &lt; 3) unerwünschte Ereignisse</b>					
EV-301	289/296 (97,6)	0,20 [0,16; 0,26]	283/291 (97,3)	0,13 [0,13; 0,16]	1,01 [0,85; 1,20] p = 0,7664
<b>Nicht schwere (CTCAE Grad &lt; 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt</b>					
EV-301	289/296 (97,6)	0,20 [0,16; 0,26]	283/291 (97,3)	0,13 [0,13; 0,16]	1,00 [0,85; 1,19] p = 0,8639
Quelle: (69, 70) 1. Datenschnitt: 15.07.2020 a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test. Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse.					

Nahezu alle Patienten (97,6 % [Enfortumab Vedotin] bzw. 97,3 % [Chemotherapie]) hatten in der Studie EV-301 mindestens ein nicht schweres (CTCAE Grad < 3) UE. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (HR: 1,01 (95 %-KI [0,85; 1,20]); p = 0,7664; 1. Datenschnitt; siehe Abbildung 56).

Der Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht schweren Ereignis war in der progressionsbereinigten Auswertung in beiden Armen identisch zur Primäranalyse. Folglich ergab sich auch in der progressionsbereinigten Auswertung kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR: 1,00 (95 %-KI [0,85; 1,19]); p = 0,8639; 1. Datenschnitt; siehe Abbildung 57).

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Nicht schwere (CTCAE Grad &lt; 3) unerwünschte Ereignisse</b>					
EV-301	289/296 (97,6)	0,20 [0,16; 0,23]	283/291 (97,3)	0,13 [0,13; 0,16]	1,01 [0,85; 1,20] p = 0,7845
<b>Nicht schwere (CTCAE Grad &lt; 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt</b>					
EV-301	289/296 (97,6)	0,20 [0,16; 0,26]	283/291 (97,3)	0,13 [0,13; 0,16]	1,00 [0,85; 1,18] p = 0,8787
Quelle: (71, 72) 2. Datenschnitt: 30.07.2021 a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test. Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse.					

Sowohl in der Primäranalyse (HR: 1,01 (95 %-KI [0,85; 1,20]); p = 0,7845; siehe Abbildung 58) als auch im Rahmen der Sensitivitätsanalyse (HR: 1,00 (95 %-KI [0,85; 1,18]); p = 0,8787; siehe Abbildung 59) zeigte sich für die nicht schweren unerwünschten Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (2. Datenschnitt). Die Ergebnisse sind vergleichbar zum 1. Datenschnitt.

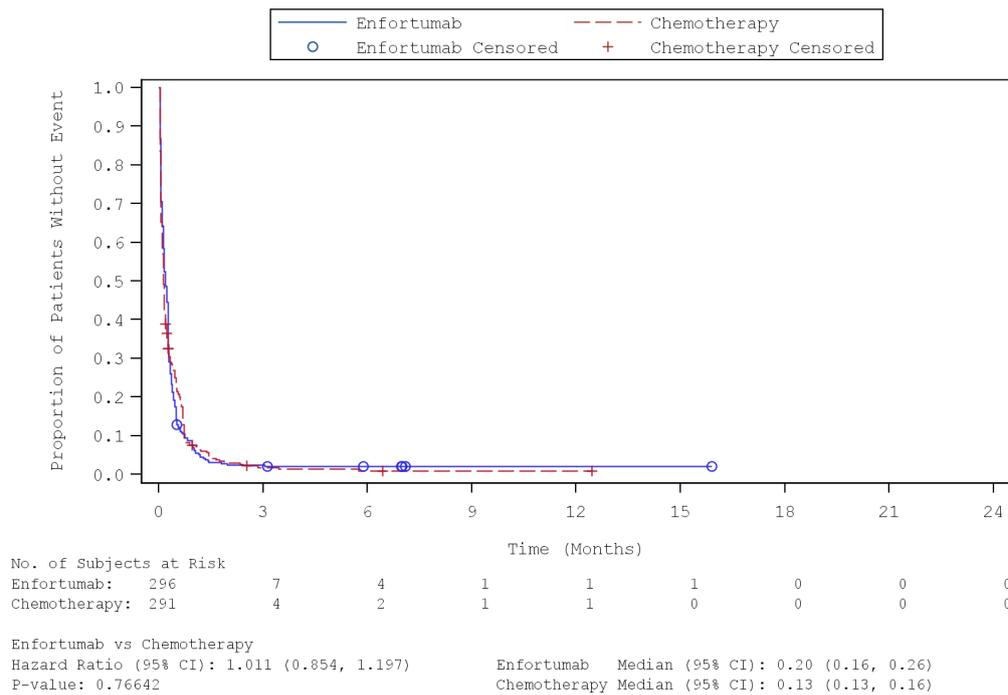


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (73)

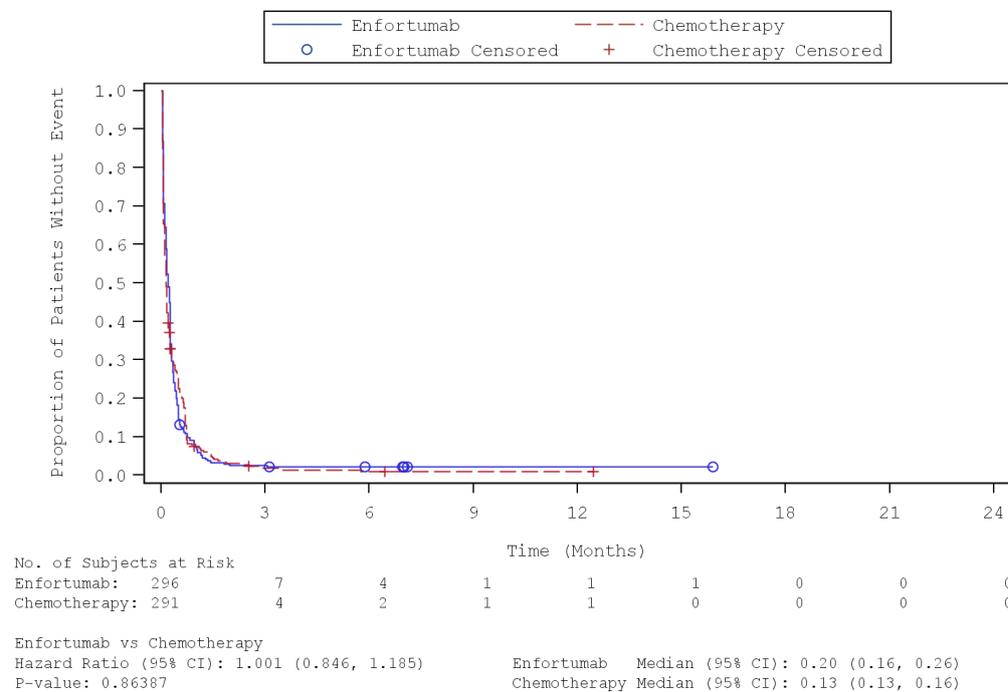


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (74)

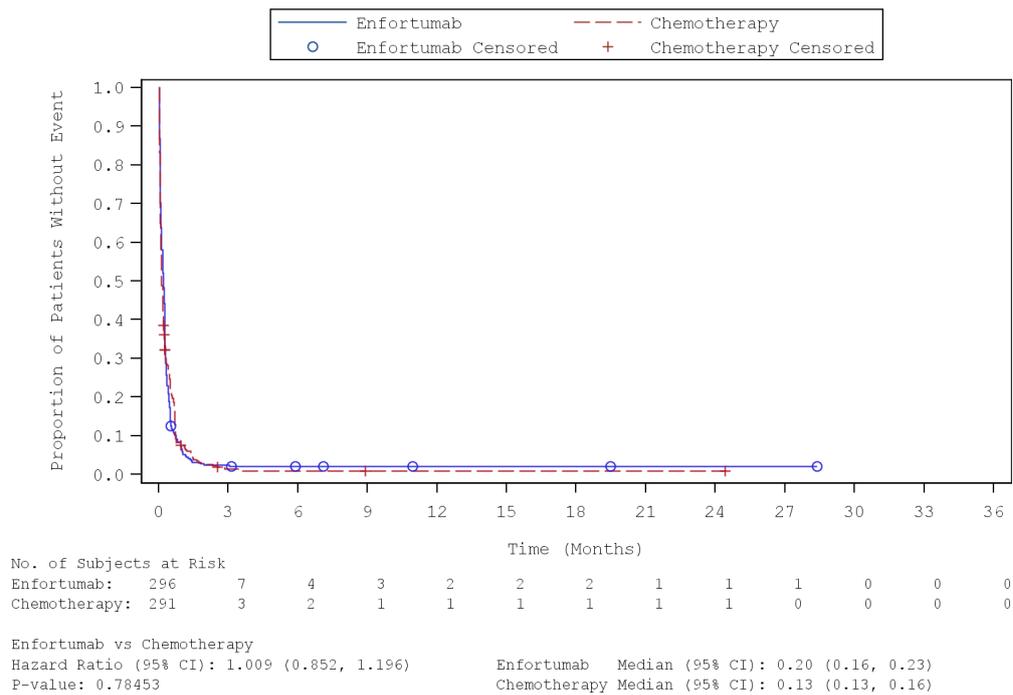


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (75)

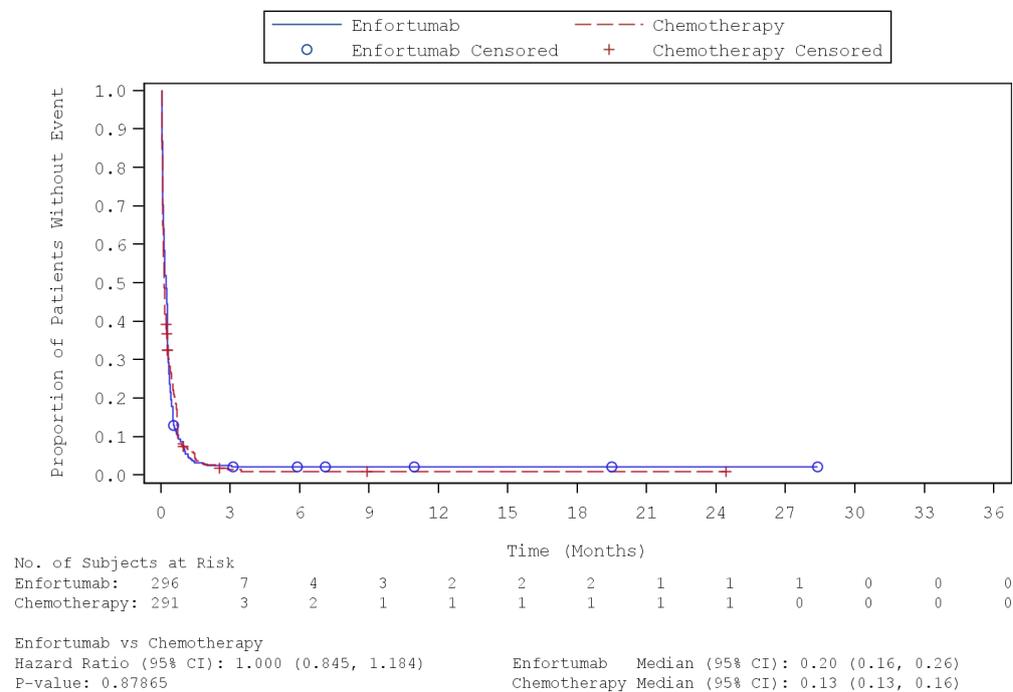


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (76)

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

Die Durchführung einer Meta-Analyse war im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich, da mit der Studie EV-301 nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

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

**4.3.1.3.1.4.3 Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) unerwünschte Ereignisse“ – RCT**

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
EV-301	<p>UE wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert.</p> <p>Die Schwere aller UE (einschließlich abweichender klinischer Laborwerte) wurde vom Prüfarzt basierend auf der <i>National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) Version 4.03</i> bewertet. Für Bedingungen, die nicht innerhalb des CTCAE spezifiziert waren, wurden die folgenden Kriterien für schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad 3 (schwer oder medizinisch bedeutend): nicht unmittelbar lebensbedrohlich, Hospitalisierung bzw. Verlängerung der Hospitalisierung angezeigt;</li> <li>• Grad 4 (lebensbedrohlich): lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich</li> <li>• Grad 5 (Tod): Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses</li> </ul> <p><u>Erhebung</u></p> <p>UE wurden zu jeder Visite unter der Behandlung sowie 30 Tage (+ 7 Tage) nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) unerwünschte Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der <i>Time-to-event</i> Analyse und der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis des SAF. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden ebenso unerwünschte Ereignisse einbezogen, die nach der Sicherheitsnachbeobachtung erfasst wurden.</p> <p><i>Progressionsbereinigte UE</i></p> <p>Wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, fand ebenso für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) unerwünschte Ereignisse“ eine progressionsbereinigte Auswertung statt.</p> <p><i>UE nach SOC und PT</i></p> <p>Neben der Auswertung der Gesamtrate wurden die schweren UE nach SOC und PT wie folgt selektiert und bei Vorliegen eines statistisch signifikanten Unterschiedes dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind;</li> <li>• Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.</li> </ul> <p>Berücksichtigt wurde der 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 sowie der 2. Datenschnitt vom 30.07.2021, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung sowie potentielle Erfassungen in den nachfolgenden Beobachtungsphasen beinhaltet.</p>
<p>Quelle: (10, 25)</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; NCI: <i>National Cancer Institute</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>	

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

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

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-301	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der Studie EV-301 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Ein möglicher Einfluss der Kenntnis der Studienmedikation auf das Verzerrungspotenzial wird als untergeordnet angesehen, da die Klassifizierung, insbesondere der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, anhand von klar definierten Kriterien erfolgt. Die fehlende Verblindung hat demnach keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten.

Der Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand der des SAF ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Den unterschiedlichen Behandlungsdauern wurde mittels der durchgeführten Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen.

Aus dem Studienbericht und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	
<b>Schwere (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) unerwünschte Ereignisse</b>					
EV-301	211/296 (71,3)	1,77 [1,28; 2,27]	194/291 (66,7)	1,45 [0,95; 2,17]	0,98 [0,80; 1,19] p = 0,8252
<b>Schwere (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt</b>					
EV-301	206/296 (69,6)	1,81 [1,28; 2,33]	189/291 (64,9)	1,68 [1,18; 2,37]	0,99 [0,81; 1,21] p = 0,9694
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>					
EV-301	32/296 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	70/291 (24,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,39 [0,26; 0,59] p < 0,0001
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Anämie (PT)</b>					
EV-301	19/296 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	35/291 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,49 [0,28; 0,86] p = 0,0106
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)</b>					
EV-301	4/296 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/291 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,23 [0,08; 0,70] p = 0,0046
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>					
EV-301	52/296 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	33/291 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,57 [1,01; 2,43] p = 0,0415
<b>Untersuchungen (SOC)</b>					
<b>Untersuchungen (SOC) – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</b>					
EV-301	21/296 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	43/291 (14,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,41 [0,25; 0,70] p = 0,0008
<b>Untersuchungen (SOC) – Leukozytenzahl erniedrigt (PT)</b>					
EV-301	4/296 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/291 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,18 [0,06; 0,53] p = 0,0004

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>					
EV-301	51/296 (17,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	56,18 [7,74; 407,67] p < 0,0001
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Hautausschlag makulo-papulös (PT)</b>					
EV-301	22/296 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p < 0,0001
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)</b>					
EV-301	67/296 (22,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/291 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,09 [1,38; 3,18] p = 0,0005
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – Hyperglykämie (PT)</b>					
EV-301	21/296 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	10,40 [2,44; 44,35] p < 0,0001
Quelle: (77, 78) 1. Datenschnitt: 15.07.2020 a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test. Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE wiesen in der Studie EV-301 71,3 % (211/296) der Patienten im Enfortumab Vedotin-Behandlungsarm und 66,7 % (194/291) der Patienten im Chemotherapie-Arm auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses betrug 1,77 Monate (95 %-KI [1,28; 2,27]) im Interventionsarm und 1,45 Monate (95 %-KI [0,95; 2,17]) im Kontrollarm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (HR: 0,98 (95 %-KI [0,80; 1,19]); p = 0,8252; 1. Datenschnitt; siehe Abbildung 60).

Die progressionsbereinigte Analyse bestätigte das Ergebnis der Primäranalyse (HR: 0,99 (95 %-KI [0,81; 1,21]); p = 0,9694; siehe Abbildung 61). In beiden Behandlungsarmen zeigten fünf Patienten kein schweres (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) unerwünschtes Ereignis unter Berücksichtigung der Ereignisse, die einer Krankheitsprogression zugeordnet werden können (1. Datenschnitt).

Bei differenzierter Betrachtung der schweren (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE konnten bei drei Systemorganklassen bzw. sechs *Preferred Terms* statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Davon zeigten eine SOC und vier PT einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu einer Chemotherapie. Die Patienten im Interventionsarm wiesen statistisch signifikant weniger Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) auf (HR: 0,39 (95 %-KI [0,26; 0,59]);  $p < 0,0001$ ). Der Vorteil in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ spiegelt sich auch in den zugehörigen PT „Anämie“ (HR: 0,49 (95 %-KI [0,28; 0,86]);  $p = 0,0106$ ) und „Febrile Neutropenie“ (HR: 0,23 (95 %-KI [0,08; 0,70]);  $p = 0,0046$ ) wider. Weiterhin erwiesen sich die PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR: 0,41 (95 %-KI [0,25; 0,70]);  $p = 0,0008$ ) und „Leukozytenzahl erniedrigt“ (HR: 0,18 (95 %-KI [0,06; 0,53]);  $p = 0,0004$ ) als signifikant vorteilhaft (1. Datenschnitt).

Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Enfortumab Vedotin zeigten sich für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (HR: 1,57 (95 %-KI [1,01; 2,43];  $p = 0,0415$ ), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (HR: 56,18 (95 %-KI [7,74; 407,67]);  $p < 0,0001$ ) sowie „Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen“ (SOC)“ (HR: 2,09 (95 %-KI [1,38; 3,18]);  $p = 0,0005$ ) (1. Datenschnitt).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zu den SOC und PT finden sich im separaten Anhang 4-G1 (1. Datenschnitt) zu diesem Modul 4A.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Schwere (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) unerwünschte Ereignisse</b>					
EV-301	216/296 (73,0)	1,77 [1,28; 2,27]	200/291 (68,7)	1,41 [0,95; 2,14]	0,96 [0,79; 1,17] p = 0,7339
<b>Schwere (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt</b>					
EV-301	211/296 (71,3)	1,81 [1,28; 2,33]	195/291 (67,0)	1,64 [1,18; 2,33]	0,98 [0,81; 1,20] p = 0,8817
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>					
EV-301	32/296 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	71/291 (24,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,38 [0,25; 0,58] p < 0,0001
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Anämie (PT)</b>					
EV-301	19/296 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	36/291 (12,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,47 [0,27; 0,82] p = 0,0069
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)</b>					
EV-301	4/296 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/291 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,23 [0,08; 0,70] p = 0,0046
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>					
EV-301	58/296 (19,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	35/291 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,62 [1,07; 2,47] p = 0,0222
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Bakterielle Harnwegsinfektion (PT)</b>					
EV-301	13/296 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/291 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,07 [1,00; 9,42] p = 0,0395
<b>Untersuchungen (SOC)</b>					
EV-301	46/296 (15,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	64/291 (22,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,61 [0,42; 0,90] p = 0,0122
<b>Untersuchungen (SOC) – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</b>					
EV-301	21/296 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	45/291 (15,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,39 [0,23; 0,65] p = 0,0002
<b>Untersuchungen (SOC) – Leukozytenzahl erniedrigt (PT)</b>					
EV-301	4/296 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/291 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,16 [0,05; 0,46] p = 0,0001

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>					
EV-301	51/296 (17,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/291 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	9,37 [4,00; 21,96] p < 0,0001
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Medikamentenausschlag (PT)</b>					
EV-301	8/296 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,43 [0,93; 20,99] p = 0,0410
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Hautausschlag makulo-papulös (PT)</b>					
EV-301	22/296 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	24,77 [3,30; 186,06] p < 0,0001
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)</b>					
EV-301	67/296 (22,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	35/291 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,91 [1,27; 2,87] p = 0,0017
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – Hyperglykämie (PT)</b>					
EV-301	21/296 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/291 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,93 [2,07; 23,25] p = 0,0003
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>					
EV-301	32/296 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/291 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,03 [1,08; 3,82] p = 0,0256
Quelle: (79, 80) 2. Datenschnitt: 30.07.2021 a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test. Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

Bei 73,0 % (216/296) der Patienten im Enfortumab Vedotin-Behandlungsarm und 68,7 % (200/291) der Patienten im Chemotherapie-Arm trat mindestens ein schweres (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (HR: 0,96 (95 %-KI [0,79; 1,17])); p = 0,7339; 2. Datenschnitt; siehe Abbildung 62). Die progressionsbereinigte Analyse bestätigte das Ergebnis der Primäranalyse auch im Rahmen des 2. Datenschnittes (HR: 0,98 (95 %-KI [0,81; 1,20])); p = 0,8817; 2. Datenschnitt; siehe Abbildung 63).

Das Auftreten an SOC und PT war im 2. Datenschnitt vergleichbar zum 1. Datenschnitt. Die Vorteile unter Enfortumab Vedotin konnten neben einem zusätzlichen signifikant niedrigeren

Auftreten an schweren (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE in der SOC „Untersuchungen“ (HR: 0,61 (95 %-KI [0,42; 0,90]);  $p = 0,0122$ ) bestätigt werden.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zu den SOC und PT finden sich im separaten Anhang 4-G2 (2. Datenschnitt) zu diesem Modul 4A.

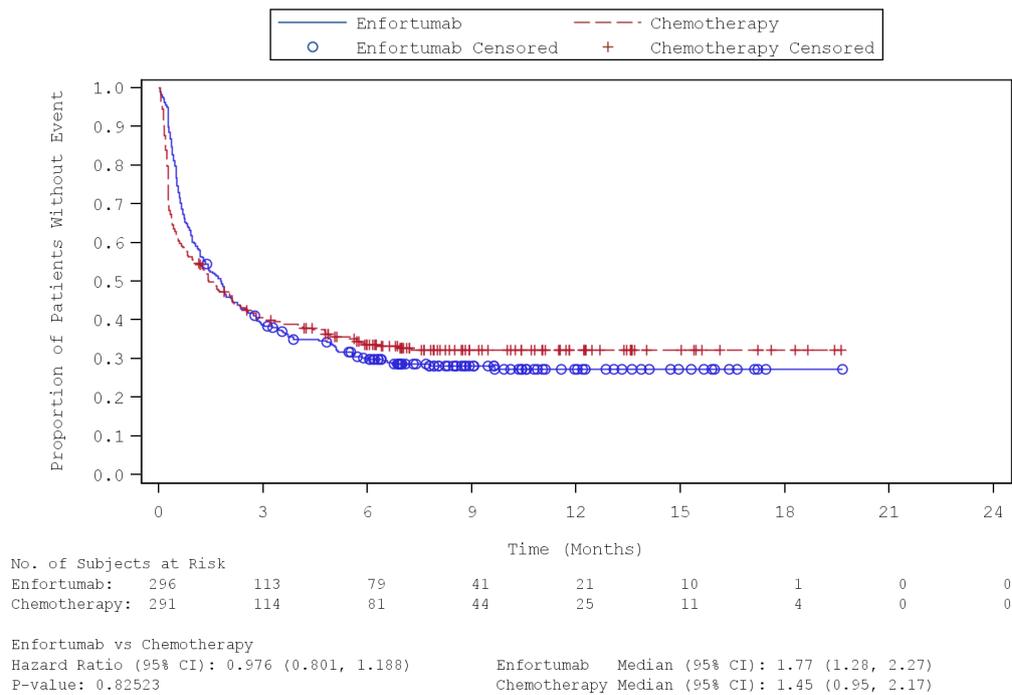


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (81)

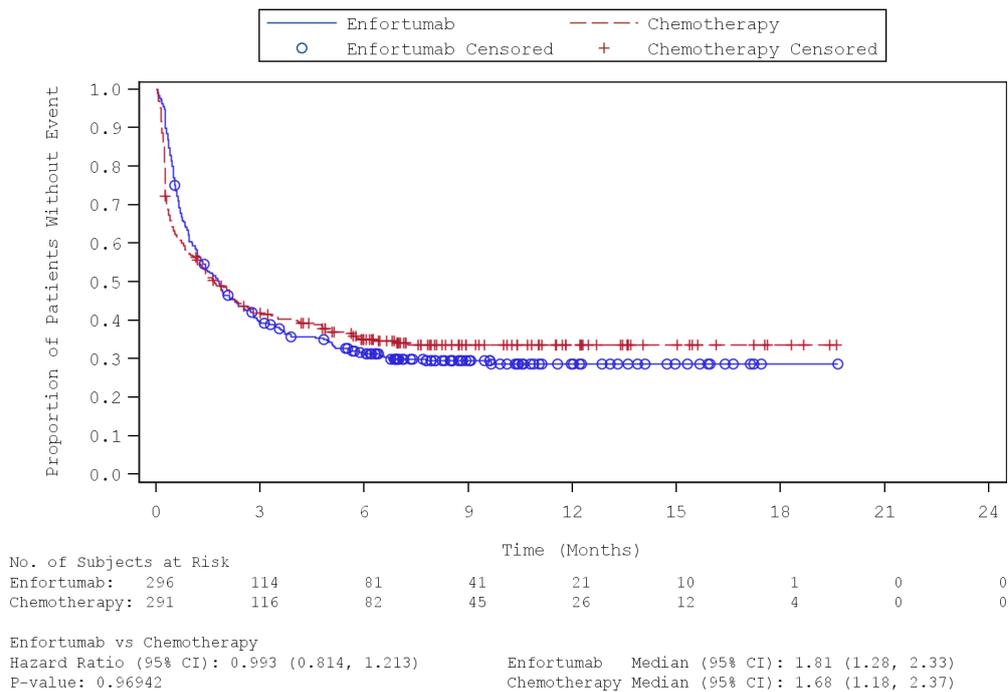


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (82)

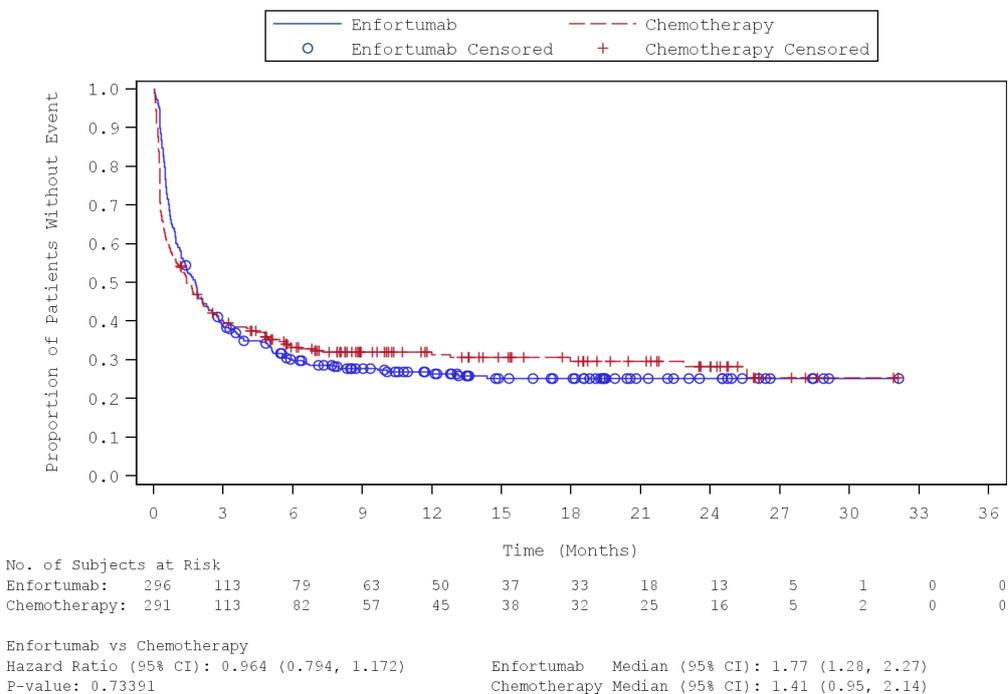


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (83)

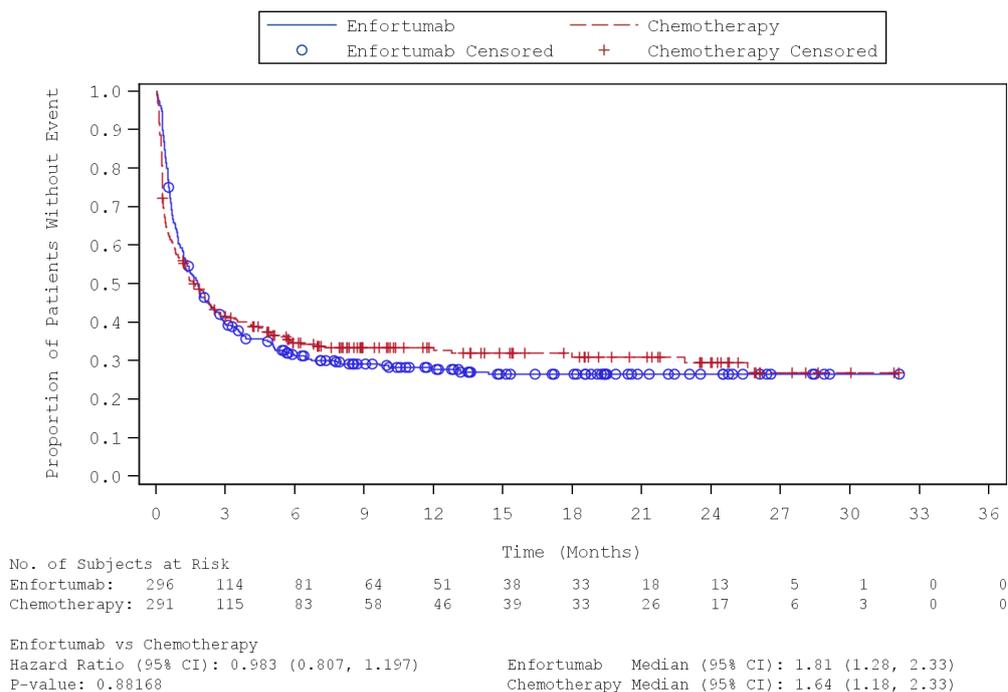


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (84)

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

Die Durchführung einer Meta-Analyse war im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich, da mit der Studie EV-301 nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

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

**4.3.1.3.1.4.4 Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ – RCT**

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“

Studie	Operationalisierung
EV-301	<p>UE wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert und als schwerwiegend angesehen, wenn es entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tödlich verlief;</li> <li>• lebensbedrohlich war (ein UE wurde als lebensbedrohlich entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors betrachtet, wenn dessen Auftreten den Patienten einem unmittelbaren Todesrisiko aussetzte. UEs, deren Auftreten in einer schwereren Form den Tod verursacht hätten können, wurden nicht eingeschlossen);</li> <li>• eine bleibende oder signifikante Behinderung / Unfähigkeit oder eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, die üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verrichten, nach sich zog;</li> <li>• bei Nachkommen von Personen, welche die Prüfsubstanz erhielten, zu einer angeborenen Anomalie / einem angeborenen Geburtsdefekt führte;</li> <li>• eine stationäre Hospitalisierung erforderlich machte (mit Ausnahme von im Rahmen der Studie geplanten medizinischen Verfahren) oder eine Verlängerung der Hospitalisierung des Patienten nach sich zog (ausgenommen, sofern die Verlängerung einer geplanten Hospitalisierung nicht durch ein UE verursacht wurde). Eine Hospitalisierung zur Behandlung / Beobachtung / Untersuchung, welche durch ein UE verursacht war, wurde als schwerwiegend eingestuft.</li> <li>• oder andere medizinisch wichtige Ereignisse.</li> </ul> <p><u>Erhebung</u></p> <p>UE wurden zu jeder Visite unter der Behandlung sowie 30 Tage (+ 7 Tage) nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ erfolgte eine Darstellung der <i>Time-to-event</i> Analyse und der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis des SAF. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden ebenso unerwünschte Ereignisse einbezogen, die nach der Sicherheitsnachbeobachtung erfasst wurden.</p> <p><i>Progressionsbereinigte UE</i></p> <p>Wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, fand ebenso für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ eine progressionsbereinigte Auswertung statt.</p> <p><i>UE nach SOC und PT</i></p> <p>Neben der Auswertung der Gesamtrate wurden die SUE nach SOC und PT wie folgt selektiert und bei Vorliegen eines statistisch signifikanten Unterschiedes dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind;</li> <li>• Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.</li> </ul> <p>Berücksichtigt wurde der 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 sowie der 2. Datenschnitt vom 30.07.2021, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung sowie potentielle Erfassungen in den nachfolgenden Beobachtungsphasen beinhaltet.</p>

Studie	Operationalisierung
Quelle: (10, 25)	
Abkürzungen: PT: <i>Preferred Term</i> ; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; 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 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-301	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie EV-301 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Ein möglicher Einfluss der Kenntnis der Studienmedikation auf das Verzerrungspotenzial wird als untergeordnet angesehen, da die Klassifizierung, insbesondere der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, anhand von klar definierten Kriterien erfolgt. Die fehlende Verblindung hat demnach keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten.

Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ wurde anhand des SAF ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Den unterschiedlichen Behandlungsdauern wurde mittels der durchgeführten Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen.

Aus dem Studienbericht und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>					
EV-301	139/296 (47,0)	18,17 [5,45; n. e.]	131/291 (45,0)	n. e. [5,26; n. e.]	0,95 [0,75; 1,21] p = 0,6698
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt</b>					
EV-301	131/296 (44,3)	18,17 [8,41; n. e.]	124/291 (42,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,74; 1,21] p = 0,6545
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>					
EV-301	12/296 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/291 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,34 [0,17; 0,65] p = 0,0008
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)</b>					
EV-301	4/296 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/291 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,23 [0,08; 0,70] p = 0,0046
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>					
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) – Akute Nierenverletzung (PT)</b>					
EV-301	19/296 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/291 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,34 [1,02; 5,34] p = 0,0382
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>					
EV-301	14/296 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	14,23 [1,87; 108,27] p = 0,0007
Quelle: (85, 86) 1. Datenschnitt: 15.07.2020 a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test. Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

In der Studie EV-301 wies ein vergleichbarer Anteil an Patienten je Behandlungsarm (47,0 % [Enfortumab Vedotin] vs. 45,0 % [Chemotherapie]) mindestens ein SUE auf. Während das erste schwerwiegende Ereignis unter Enfortumab Vedotin im Median nach 18,17 Monaten (95 %-KI [5,45; n. e.]) erreicht wurde, wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis im Kontrollarm nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (HR: 0,95 (95 %-KI [0,75; 1,21]);  $p = 0,6698$ ; 1. Datenschnitt; siehe Abbildung 64).

Auch auf Basis der progressionsbereinigten Auswertung der SUE konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (HR: 0,94 (95 %-KI [0,74; 1,21]),  $p = 0,6545$ ; 1. Datenschnitt; siehe Abbildung 65).

Bei differenzierter Betrachtung der SUE nach SOC und PT ergaben sich nur vereinzelte statistisch signifikante Unterschiede. So zeigte sich der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin hinsichtlich der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR: 0,34 (95 %-KI [0,17; 0,65]);  $p = 0,0008$ ) sowie dem dazugehörigen PT „Febrile Neutropenie“ (HR: 0,23 (95 %-KI [0,08; 0,70]);  $p = 0,0046$ ) auch in Bezug auf die SUE (1. Datenschnitt).

Weiterhin konnte unter Enfortumab Vedotin ein erhöhtes Auftreten des PT „Akute Nierenverletzung“ (HR: 2,34 (95 %-KI [1,02; 5,34]);  $p = 0,0382$ ) sowie der SOC „Erkrankungen der Haut und des Untergewebes“ (HR: 14,23 (95 %-KI [1,87; 108,27]);  $p = 0,0007$ ) im Vergleich zur Chemotherapie beobachtet werden (1. Datenschnitt).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zu den SOC und PT finden sich im separaten Anhang 4-G1 (1. Datenschnitt) zu diesem Modul 4A.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>					
EV-301	143/296 (48,3)	14,36 [5,45; n. e.]	135/291 (46,4)	n. e. [5,26; n. e.]	0,94 [0,75; 1,20] p = 0,6433
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt</b>					
EV-301	135/296 (45,6)	n. e. [8,41; n. e.]	127/291 (43,6)	n. e. [7,85; n. e.]	0,95 [0,74; 1,21] p = 0,6641
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>					
EV-301	12/296 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/291 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,34 [0,17; 0,65] p = 0,0008
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)</b>					
EV-301	4/296 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/291 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,23 [0,08; 0,70] p = 0,0046
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>					
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Bakterielle Harnwegsinfektion (PT)</b>					
EV-301	13/296 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/291 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,97 [1,13; 13,95] p = 0,0204
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>					
EV-301	13/296 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/291 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,97 [0,97; 9,11] p = 0,0463
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>					
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) – Akute Nierenverletzung (PT)</b>					
EV-301	20/296 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/291 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,17 [0,99; 4,77] p = 0,0483
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>					
EV-301	14/296 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	14,23 [1,87; 108,27] p = 0,0007

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
Quelle: (87, 88)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.					
b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

In der Studie EV-301 ergab sich ein vergleichbarer Anteil an Patienten je Behandlungsarm (48,3 % [Enfortumab Vedotin] vs. 46,4 % [Chemotherapie]) mit mindestens einem SUE im 2. Datenschnitt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (HR: 0,94 (95 %-KI [0,75; 1,20]);  $p = 0,6433$ ; siehe Abbildung 66).

Auch auf Basis der progressionsbereinigten Auswertung der SUE konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (HR: 0,95 (95 %-KI [0,74; 1,21]),  $p = 0,6641$ ; 2. Datenschnitt; siehe Abbildung 67).

Die Ergebnisse der Auswertungen nach SOC und PT erwiesen sich im 2. Datenschnitt vergleichbar zum 1. Datenschnitt.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zu den SOC und PT finden sich im separaten Anhang 4-G2 (2. Datenschnitt) zu diesem Modul 4A.

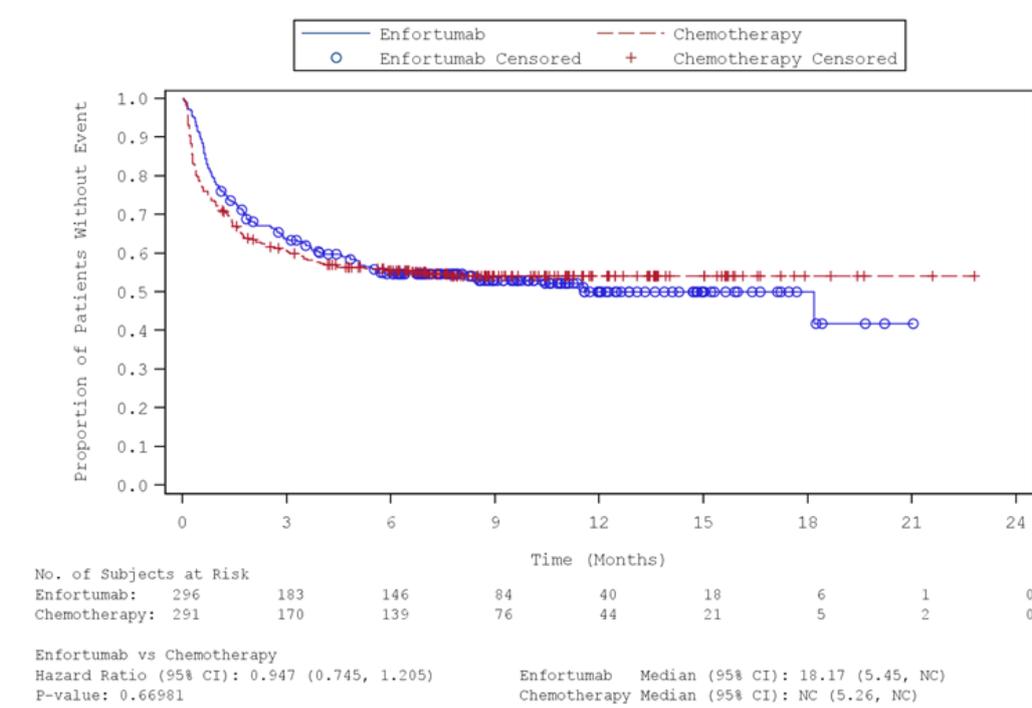


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (89)

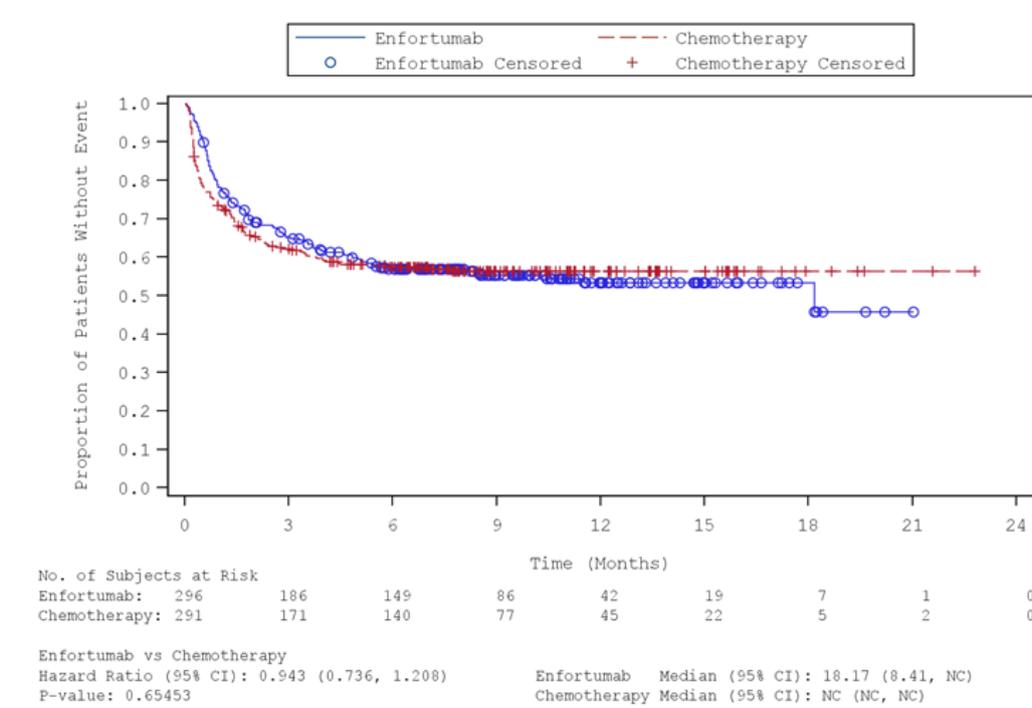


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (90)

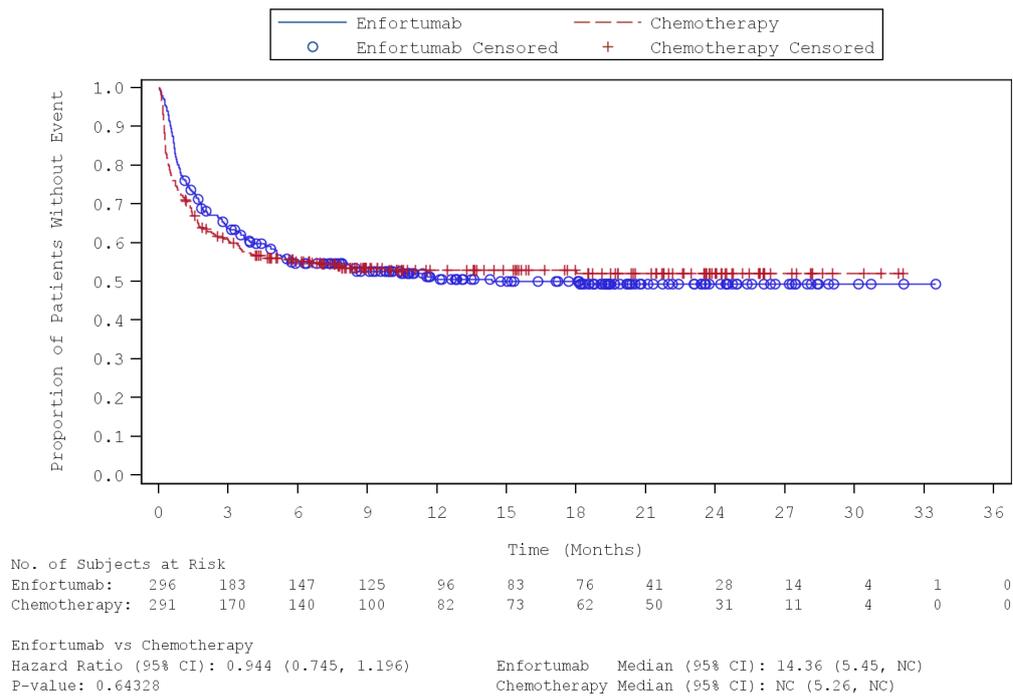


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (91)

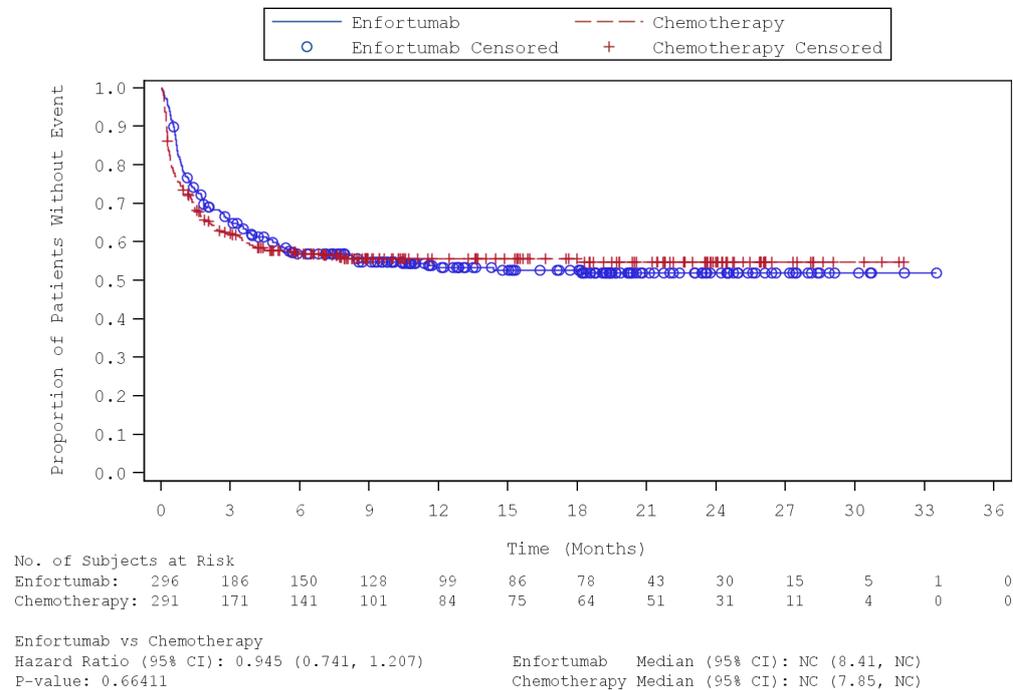


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (92)

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

Die Durchführung einer Meta-Analyse war im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich, da mit der Studie EV-301 nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

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

#### 4.3.1.3.1.4.5 Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ – RCT

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunkts „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
EV-301	<p>UE wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert.</p> <p>Als Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von unerwünschten Ereignissen erfolgte.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>UE wurden zu jeder Visite unter der Behandlung sowie 30 Tage (+ 7 Tage) nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der <i>Time-to-Event</i> Analyse und der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis des SAF. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden ebenso unerwünschte Ereignisse einbezogen, die nach der Sicherheitsnachbeobachtung erfasst wurden.</p> <p><i>UE nach SOC und PT</i></p> <p>Neben der Auswertung der Gesamtrate wurden die Abbruchgründe aufgrund von UE nach SOC und PT vollständig deskriptiv dargestellt.</p> <p>Berücksichtigt wurde der 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 sowie der 2. Datenschnitt vom 30.07.2021, welcher die Studienvsiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung sowie potentielle Erfassungen in den nachfolgenden Beobachtungsphasen beinhaltet.</p>
<p>Quelle: (10, 25)</p> <p>Abkürzungen: PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>	

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

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

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-301	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der Studie EV-301 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Ein möglicher Einfluss der Kenntnis der Studienmedikation auf das Verzerrungspotenzial wird als untergeordnet angesehen, da die Klassifizierung, insbesondere der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, anhand von klar definierten Kriterien erfolgt. Die fehlende Verblindung hat demnach keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten.

Der Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde anhand des SAF ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Den unterschiedlichen Behandlungsdauern wurde mittels der durchgeführten Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen.

Aus dem Studienbericht und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>					
EV-301	54/296 (18,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	56/291 (19,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,63; 1,33] p = 0,6266
Quelle: (93) 1. Datenschnitt: 15.07.2020 a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test. Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.					

Unter Enfortumab Vedotin (54/296; 18,2 %) brach ein etwas geringerer Anteil an Patienten die Studie aufgrund eines UE ab als im Chemotherapie-Arm (56/291; 19,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Zwischen Enfortumab Vedotin und einer Chemotherapie konnte insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund eines UE beobachtet werden (HR: 0,91 (95 %-KI [0,63; 1,33]); p = 0,6266; 1. Datenschnitt; siehe Abbildung 68)

Eine Übersicht über alle Abbruchgründe aufgrund von UE nach SOC und PT zum 1. Datenschnitt findet sich in Tabelle 4-74.

Tabelle 4-74: Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Abbruchgrund Systemorganklasse (SOC) <i>Preferred Term</i> (PT)	Enfortumab Vedotin n (%)	Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,7)	9 (3,1)
Anämie	0 (0,0)	3 (1,0)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	3 (1,0)
Neutropenie	1 (0,3)	2 (0,7)
Panzytopenie	0 (0,0)	1 (0,3)
Thrombozytopenie	1 (0,3)	0 (0,0)

<b>Abbruchgrund Systemorganklasse (SOC) <i>Preferred Term</i> (PT)</b>	<b>Enfortumab Vedotin n (%)</b>	<b>Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) n (%)</b>
Herzerkrankungen	0 (0,0)	2 (0,7)
Herzstillstand	0 (0,0)	1 (0,3)
Kardiogener Schock	0 (0,0)	1 (0,3)
Augenerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,3)
Netzhautablösung	0 (0,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	0 (0,0)	4 (1,4)
Kolitis	0 (0,0)	1 (0,3)
Verstopfung	0 (0,0)	2 (0,7)
Darmverschluss	0 (0,0)	1 (0,3)
Dünndarmverschluss	0 (0,0)	1 (0,3)
Erbrechen	0 (0,0)	1 (0,3)
Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort	2 (0,7)	7 (2,4)
Asthenie	0 (0,0)	1 (0,3)
Zustand verschlimmert	0 (0,0)	1 (0,3)
Tod	0 (0,0)	1 (0,3)
Fatigue	1 (0,3)	0 (0,0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0 (0,0)	3 (1,0)
Syndrom der multiplen Organdysfunktion	1 (0,3)	0 (0,0)
Fieber	0 (0,0)	1 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,7)	1 (0,3)
Leberfunktion anomal	2 (0,7)	1 (0,3)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,3)	0 (0,0)
Überempfindlichkeit	1 (0,3)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (2,0)	7 (2,4)
Konjunktivitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Infiziertes Hautulkus	0 (0,0)	1 (0,3)
Beckenabszess	1 (0,3)	0 (0,0)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	0 (0,0)	1 (0,3)
Pneumonie	2 (0,7)	2 (0,7)
Sepsis	0 (0,0)	3 (1,0)
Septischer Schock	1 (0,3)	0 (0,0)
Bakterielle Harnwegsinfektion	1 (0,3)	1 (0,3)

<b>Abbruchgrund</b> <b>Systemorganklasse (SOC)</b> <i>Preferred Term (PT)</i>	<b>Enfortumab Vedotin</b> <b>n (%)</b>	<b>Chemotherapie</b> <b>(Paclitaxel, Docetaxel</b> <b>oder Vinflunin)</b> <b>n (%)</b>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,3)	1 (0,3)
Sturz	1 (0,3)	0 (0,0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0 (0,0)	1 (0,3)
Untersuchungen	1 (0,3)	3 (1,0)
Leberenzym erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0,0)	2 (0,7)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0,0)	2 (0,7)
Leukozytenzahl erniedrigt	0 (0,0)	1 (0,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (2,4)	3 (1,0)
Zelltod	0 (0,0)	1 (0,3)
Appetit vermindert	1 (0,3)	1 (0,3)
Hyperkalzämie	1 (0,3)	0 (0,0)
Hyperglykämie	2 (0,7)	0 (0,0)
Hypoglykämie	0 (0,0)	1 (0,3)
Hyponatriämie	2 (0,7)	0 (0,0)
Metabolische Azidose	1 (0,3)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,3)	2 (0,7)
Arthropathie	0 (0,0)	1 (0,3)
Rückenschmerzen	0 (0,0)	1 (0,3)
Muskelschwäche	1 (0,3)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (1,7)	9 (3,1)
Maligner Aszites	0 (0,0)	1 (0,3)
Progression eines malignen Neoplasmas	5 (1,7)	6 (2,1)
Metastasen im Zentralnervensystem	0 (0,0)	1 (0,3)
Blasenkarzinom mit Metastasen	0 (0,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	19 (6,4)	9 (3,1)
Zerebralhämatom	1 (0,3)	0 (0,0)
Schwindelgefühl	1 (0,3)	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	2 (0,7)	0 (0,0)
Parästhesie	1 (0,3)	0 (0,0)
Periphere motorische Neuropathie	5 (1,7)	0 (0,0)
Periphere sensomotorische Neuropathie	1 (0,3)	1 (0,3)

<b>Abbruchgrund Systemorganklasse (SOC) <i>Preferred Term (PT)</i></b>	<b>Enfortumab Vedotin n (%)</b>	<b>Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) n (%)</b>
Periphere sensorische Neuropathie	9 (3,0)	7 (2,4)
Polyneuropathie	0 (0,0)	1 (0,3)
Synkope	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (1,4)	0 (0,0)
Akute Nierenschäden	3 (1,0)	0 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	3 (1,0)
Interstitielle Lungenerkrankung	0 (0,0)	1 (0,3)
Pneumonitis	0 (0,0)	1 (0,3)
Atemnot	0 (0,0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	13 (4,4)	1 (0,3)
Dermatitis bulloes	2 (0,7)	0 (0,0)
Medikamentenausschlag	2 (0,7)	1 (0,3)
Pruritus	1 (0,3)	0 (0,0)
Ausschlag	1 (0,3)	0 (0,0)
Erythematöser Hautausschlag	1 (0,3)	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papulös	5 (1,7)	0 (0,0)
Hauthyperpigmentierung	1 (0,3)	0 (0,0)
Toxischer Hautausschlag	1 (0,3)	0 (0,0)
Quelle: (93) 1. Datenschnitt: 15.07.2020 Abkürzungen: n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .		

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>					
EV-301	62/296 (20,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	61/291 (21,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,65; 1,33] p = 0,6974
Quelle: (94) 2. Datenschnitt: 30.07.2021 a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell. b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test. Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.					

Zwischen Enfortumab Vedotin und einer Chemotherapie konnte insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund eines UE beobachtet werden (HR: 0,93 (95 %-KI [0,65; 1,33]); p = 0,6974; 2. Datenschnitt; siehe Abbildung 69).

Eine Übersicht über alle Abbruchgründe aufgrund von UE nach SOC und PT zum 2. Datenschnitt findet sich in Tabelle 4-76.

Tabelle 4-76: Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Abbruchgrund Systemorganklasse (SOC) <i>Preferred Term</i> (PT)	Enfortumab Vedotin n (%)	Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,7)	9 (3,1)
Anämie	0 (0,0)	3 (1,0)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	3 (1,0)
Neutropenie	1 (0,3)	2 (0,7)
Panzytopenie	0 (0,0)	1 (0,3)
Thrombozytopenie	1 (0,3)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	0 (0,0)	2 (0,7)
Herzstillstand	0 (0,0)	1 (0,3)

<b>Abbruchgrund Systemorganklasse (SOC) Preferred Term (PT)</b>	<b>Enfortumab Vedotin n (%)</b>	<b>Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) n (%)</b>
Kardiogener Schock	0 (0,0)	1 (0,3)
Augenerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,3)
Netzhautablösung	0 (0,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	0 (0,0)	5 (1,7)
Kolitis	0 (0,0)	1 (0,3)
Verstopfung	0 (0,0)	3 (1,0)
Darmverschluss	0 (0,0)	1 (0,3)
Übelkeit	0 (0,0)	1 (0,3)
Dünndarmverschluss	0 (0,0)	1 (0,3)
Erbrechen	0 (0,0)	1 (0,3)
Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort	2 (0,7)	7 (2,4)
Asthenie	0 (0,0)	1 (0,3)
Zustand verschlimmert	0 (0,0)	1 (0,3)
Tod	0 (0,0)	1 (0,3)
Fatigue	1 (0,3)	0 (0,0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0 (0,0)	3 (1,0)
Syndrom der multiplen Organdysfunktion	1 (0,3)	0 (0,0)
Fieber	0 (0,0)	1 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,7)	1 (0,3)
Leberfunktion anomal	2 (0,7)	1 (0,3)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,3)	0 (0,0)
Überempfindlichkeit	1 (0,3)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (2,0)	7 (2,4)
Konjunktivitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Infiziertes Hautulcus	0 (0,0)	1 (0,3)
Beckenabszess	1 (0,3)	0 (0,0)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	0 (0,0)	1 (0,3)
Pneumonie	2 (0,7)	2 (0,7)
Sepsis	0 (0,0)	3 (1,0)
Septischer Schock	1 (0,3)	0 (0,0)
Bakterielle Harnwegsinfektion	1 (0,3)	1 (0,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,3)	1 (0,3)

<b>Abbruchgrund Systemorganklasse (SOC) Preferred Term (PT)</b>	<b>Enfortumab Vedotin n (%)</b>	<b>Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) n (%)</b>
Sturz	1 (0,3)	0 (0,0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0 (0,0)	1 (0,3)
Untersuchungen	1 (0,3)	4 (1,4)
Leberenzym erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Lipase erhöht	0 (0,0)	1 (0,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0,0)	2 (0,7)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0,0)	2 (0,7)
Leukozytenzahl erniedrigt	0 (0,0)	1 (0,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (2,4)	4 (1,4)
Zelltod	0 (0,0)	1 (0,3)
Appetit vermindert	1 (0,3)	2 (0,7)
Hyperkalzämie	1 (0,3)	0 (0,0)
Hyperglykämie	2 (0,7)	0 (0,0)
Hypoglykämie	0 (0,0)	1 (0,3)
Hyponatriämie	2 (0,7)	0 (0,0)
Metabolische Azidose	1 (0,3)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,3)	2 (0,7)
Arthropathie	0 (0,0)	1 (0,3)
Rückenschmerzen	0 (0,0)	1 (0,3)
Muskelschwäche	1 (0,3)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (1,7)	9 (3,1)
Maligner Aszites	0 (0,0)	1 (0,3)
Progression eines malignen Neoplasmas	5 (1,7)	6 (2,1)
Metastasen im Zentralnervensystem	0 (0,0)	1 (0,3)
Blasenkarzinom mit Metastasen	0 (0,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	27 (9,1)	11 (3,8)
Zerebralhämatom	1 (0,3)	0 (0,0)
Schwindelgefühl	1 (0,3)	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	3 (1,0)	1 (0,3)
Parästhesie	1 (0,3)	0 (0,0)
Periphere motorische Neuropathie	5 (1,7)	0 (0,0)
Periphere sensomotorische Neuropathie	2 (0,7)	1 (0,3)

<b>Abbruchgrund Systemorganklasse (SOC) <i>Preferred Term (PT)</i></b>	<b>Enfortumab Vedotin n (%)</b>	<b>Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) n (%)</b>
Periphere sensorische Neuropathie	14 (4,7)	8 (2,7)
Polyneuropathie	1 (0,3)	1 (0,3)
Synkope	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (1,4)	0 (0,0)
Akute Nierenschäden	3 (1,0)	0 (0,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	3 (1,0)
Interstitielle Lungenerkrankung	0 (0,0)	1 (0,3)
Pneumonitis	0 (0,0)	1 (0,3)
Atemnot	0 (0,0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	13 (4,4)	3 (1,0)
Dermatitis bulloes	2 (0,7)	0 (0,0)
Medikamentenausschlag	2 (0,7)	1 (0,3)
Pruritus	1 (0,3)	0 (0,0)
Ausschlag	1 (0,3)	2 (0,7)
Erythematöser Hautausschlag	1 (0,3)	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papulös	5 (1,7)	0 (0,0)
Hauthyperpigmentierung	1 (0,3)	0 (0,0)
Toxischer Hautausschlag	1 (0,3)	0 (0,0)
Quelle: (94) 2. Datenschnitt: 30.07.2021 Abkürzungen: n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .		

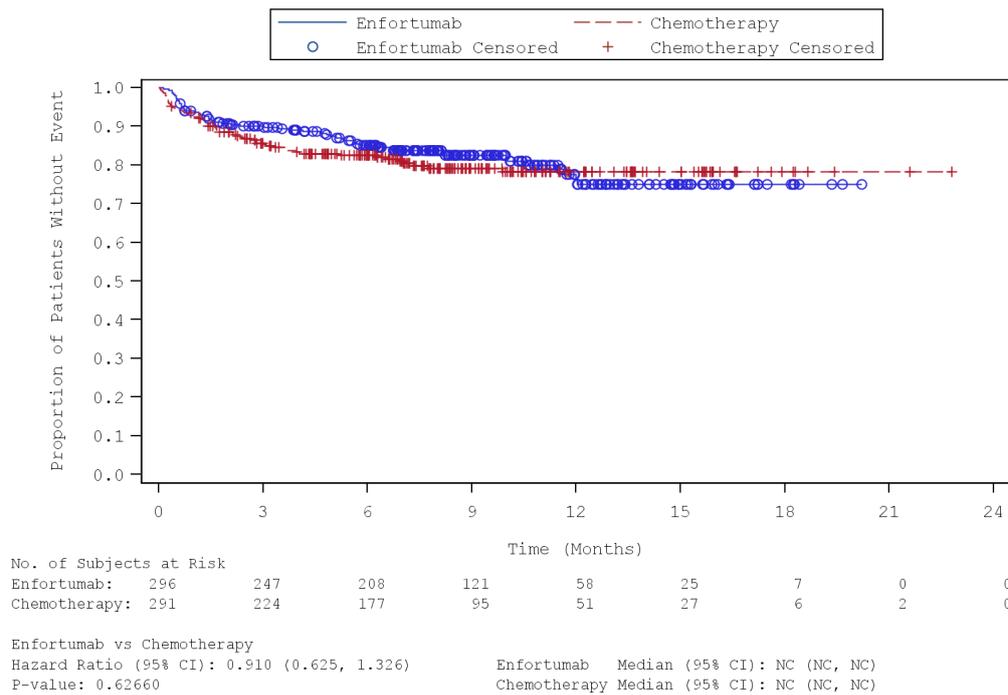


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (95)

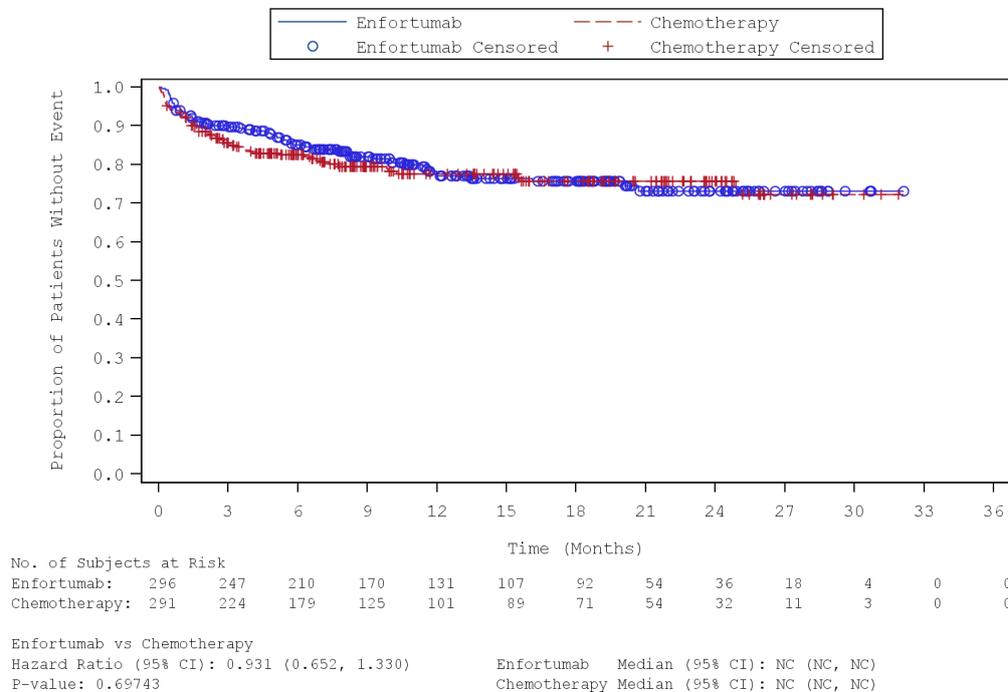


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (96)

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

Die Durchführung einer Meta-Analyse war im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich, da mit der Studie EV-301 nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

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

#### 4.3.1.3.1.4.6 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ – RCT

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“

Studie	Operationalisierung
EV-301	<p>UE wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert.</p> <p>Die folgenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) waren im Studienbericht a priori definiert und wurden wie folgt operationalisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperglykämie (<i>Preferred Terms</i> von “Hyperglykämie”, “eingeschränkte Glukosetoleranz”, “Diabetes mellitus Typ 2”, “Glukose im Blut erhöht”, “Diabetes mellitus ungenügend eingestellt”)</li> <li>• Infusionsbedingte Reaktion (Subkategorien: jegliche infusionsbedingte Reaktion, jegliche lokale infusionsbedingte Reaktion (einschließlich Reaktionen an der Infusions- und Paravasat-Stelle), jegliche systemische infusionsbedingte Reaktion)</li> <li>• Periphere Neuropathie (Subkategorien: jegliche periphere Neuropathie, jegliche periphere motorische Neuropathie, jegliche periphere sensorische Neuropathie, jegliche andere periphere Neuropathie)</li> <li>• Augenerkrankungen (Subkategorien: jegliches Sehen verschwommen, jegliche Erkrankung der Hornhaut, jegliche Augentrockenheit)</li> <li>• Hautreaktionen (Subkategorien: jeglicher Hautausschlag, jegliche schwere kutane unerwünschte Reaktion)</li> </ul> <p><u>Erhebung</u></p> <p>UE wurden zu jeder Visite unter der Behandlung sowie 30 Tage (+ 7 Tage) nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Angaben zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ erfolgte eine Darstellung der <i>Time-to-event</i> Analyse und der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis des SAF. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden ebenso unerwünschte Ereignisse einbezogen, die nach der Sicherheitsnachbeobachtung erfasst wurden.</p> <p>Berücksichtigt wurde der 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 sowie der 2. Datenschnitt vom 30.07.2021, welcher die Studienvisiten unter Behandlung einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung sowie potentielle Erfassungen in den nachfolgenden Beobachtungsphasen beinhaltet.</p>
<p>Quelle: (10, 25)</p> <p>Abkürzungen: SAF: <i>Safety-Analysis-Set</i>; UE: unerwünschtes Ereignis; UEBI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.</p>	

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

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

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-301	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der Studie EV-301 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign hatten sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte Kenntnis von der jeweiligen Studienmedikation. Ein möglicher Einfluss der Kenntnis der Studienmedikation auf das Verzerrungspotenzial wird als untergeordnet angesehen, da die Klassifizierung, insbesondere der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, anhand von klar definierten Kriterien erfolgt. Die fehlende Verblindung hat demnach keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ wurde anhand des SAF ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Den unterschiedlichen Behandlungsdauern wurde mittels der durchgeführten Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen.

Aus dem Studienbericht und der Publikation ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

### Hyperglykämie

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; Time-to-event Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie</b>					
Gesamt	35/296 (11,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/291 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,39 [2,03; 9,46] p < 0,0001
nicht schwer	22/296 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/291 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,63 [1,47; 8,96] p = 0,0028
schwer	21/296 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/291 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,94 [2,07; 23,29] p = 0,0003
schwerwiegend	5/296 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,09 [0,60; 43,60] p = 0,0979
Quelle: (97)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.					
b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test.					
Abkürzungen: ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; n: <i>Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis</i> ; N: <i>Anzahl an Patienten in der Analyse</i> ; n. e.: <i>Nicht erreicht</i> .					

In der Studie EV-301 trat bei 35/296 Patienten (11,8 %) im Enfortumab Vedotin-Arm bzw. 8/291 Patienten (2,7 %) im Chemotherapie-Arm mindestens ein Ereignis einer Hyperglykämie auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zuungunsten von Enfortumab Vedotin (HR: 4,39 (95 %-KI [2,03; 9,46]); p < 0,0001). Der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Enfortumab Vedotin konnte bei differenzierter Betrachtung auch hinsichtlich der nicht-schweren (HR: 3,63 (95 %-KI [1,47; 8,96]); p = 0,0028) und schweren (HR: 6,94 (95 %-KI [2,07; 23,29]); p = 0,0003) UE beobachtet werden. Auf Ebene der SUE einer Hyperglykämie ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (1. Datenschnitt).

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven zum 1. Datenschnitt können der Abbildung 70 bis Abbildung 73 entnommen werden.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie</b>					
Gesamt	35/296 (11,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/291 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,47 [1,72; 7,02] p = 0,0002
nicht schwer	22/296 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/291 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,67 [1,19; 6,01] p = 0,0134
schwer	21/296 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/291 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,21 [1,79; 15,17] p = 0,0007
schwer-wiegend	5/296 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,09 [0,60; 43,60] p = 0,0979
Quelle: (98)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.					
b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test.					
Abkürzungen: ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.					

Auf Basis des 2. Datenschnittes ergibt sich im Vergleich zum 1. Datenschnitt keine andere Aussage zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse einer Hyperglykämie.

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven zum 2. Datenschnitt können der Abbildung 74 bis Abbildung 77 entnommen werden.

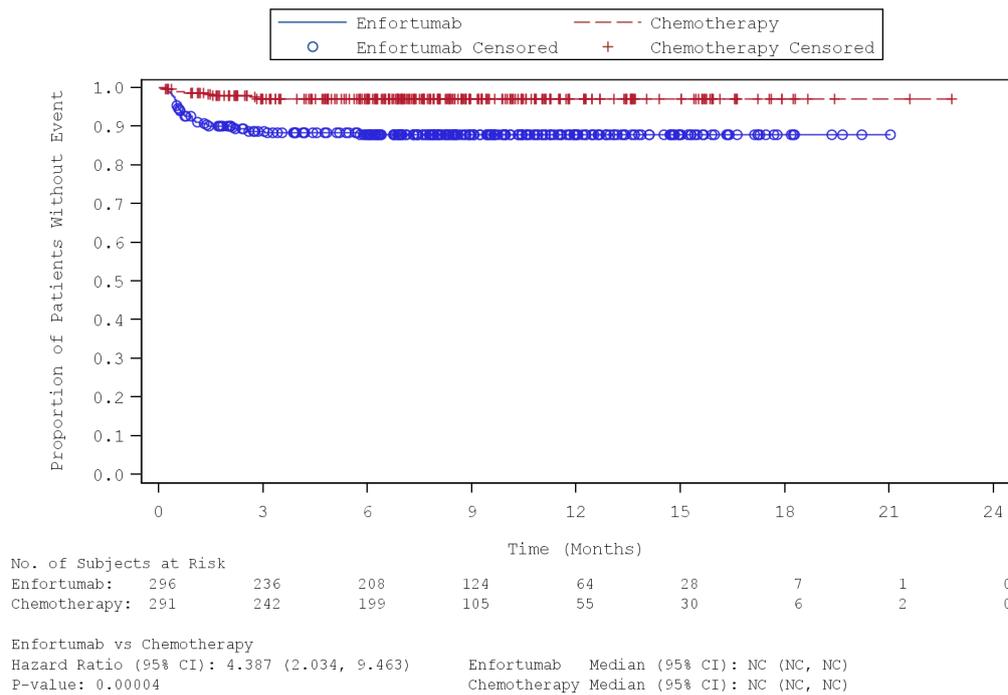


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Gesamt)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (99)

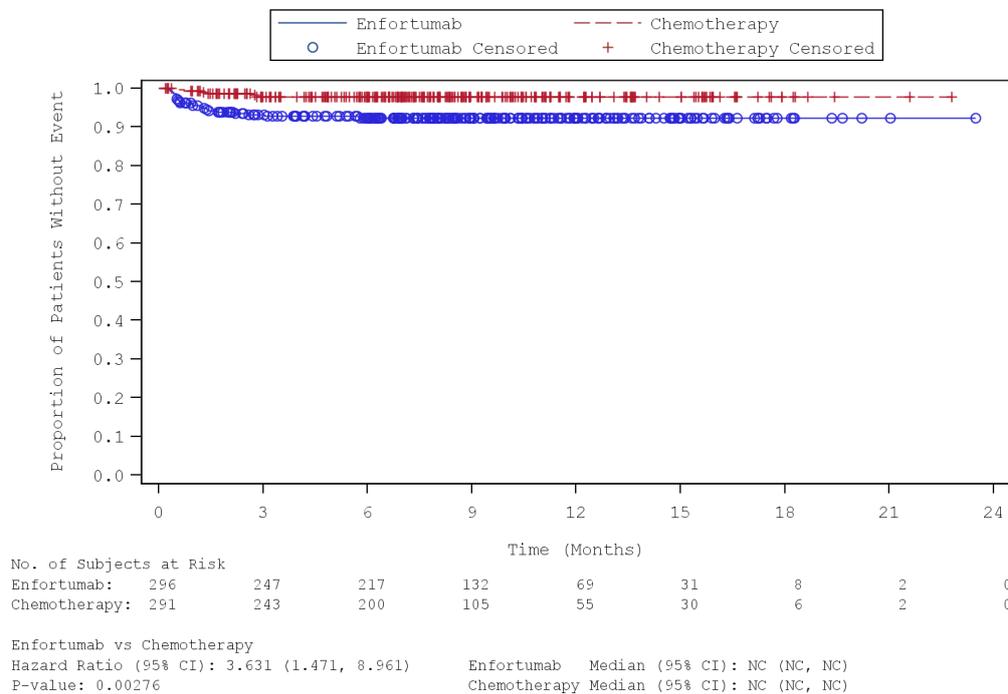


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Nicht schwer)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (99)

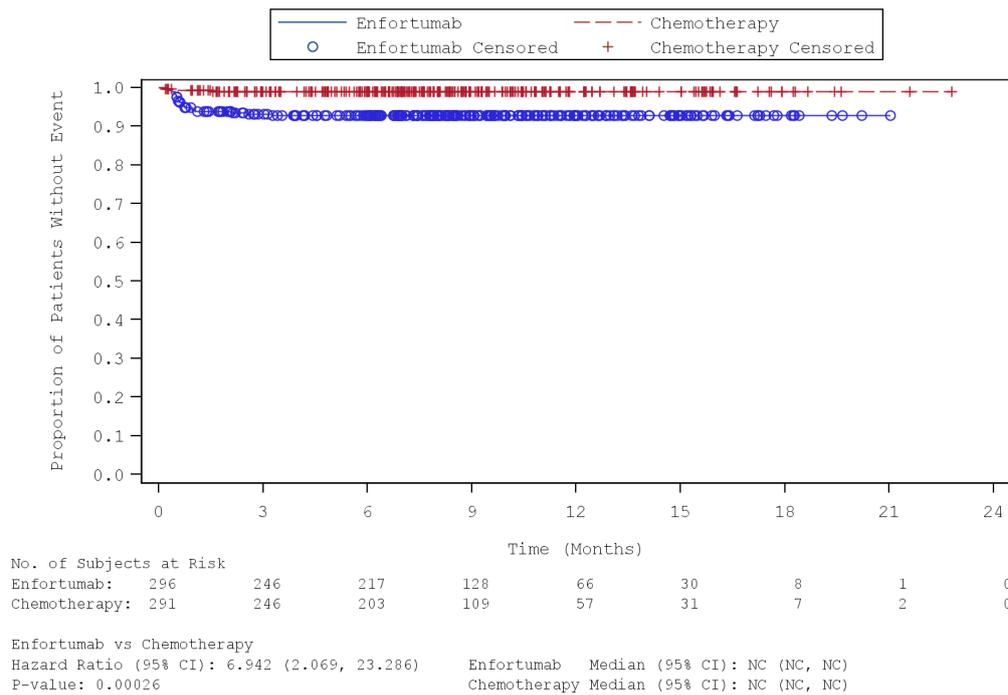


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Schwer)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (99)

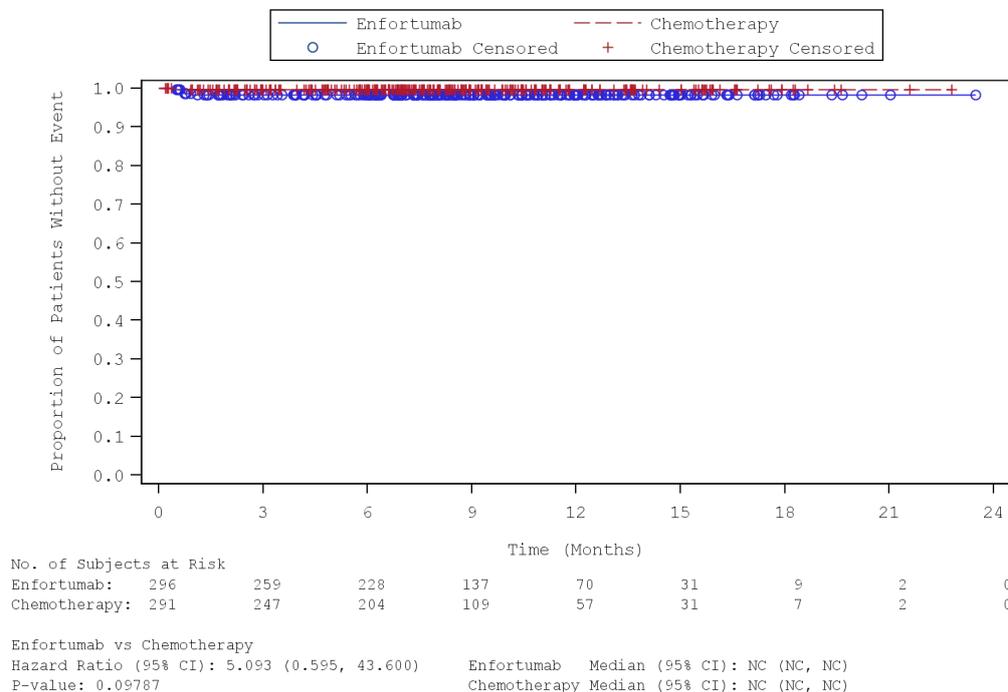


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Schwerwiegend)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (99)

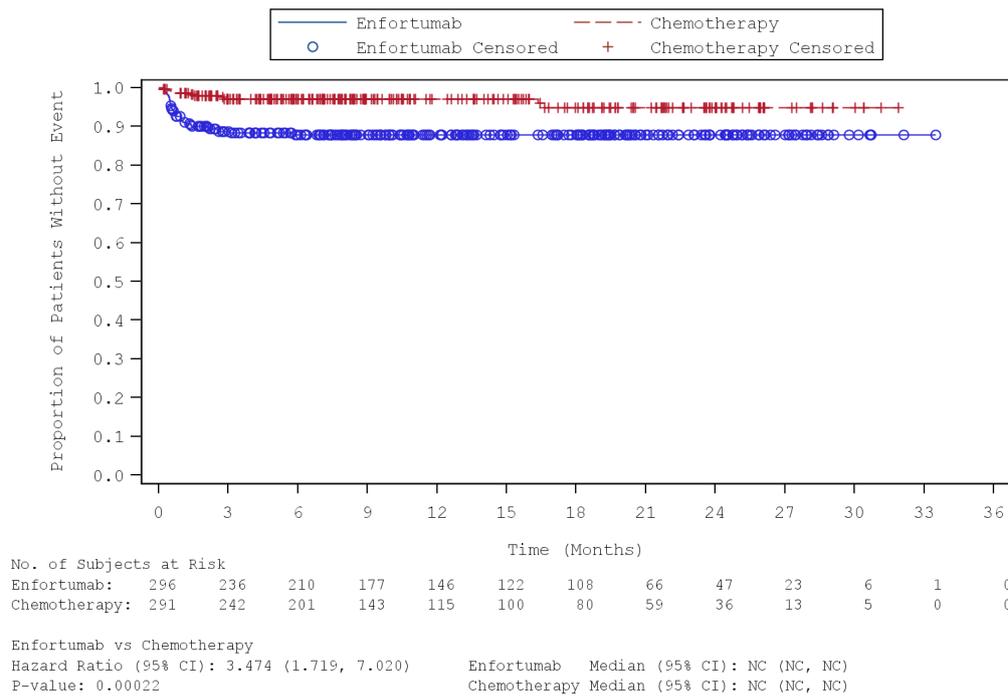


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Gesamt)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

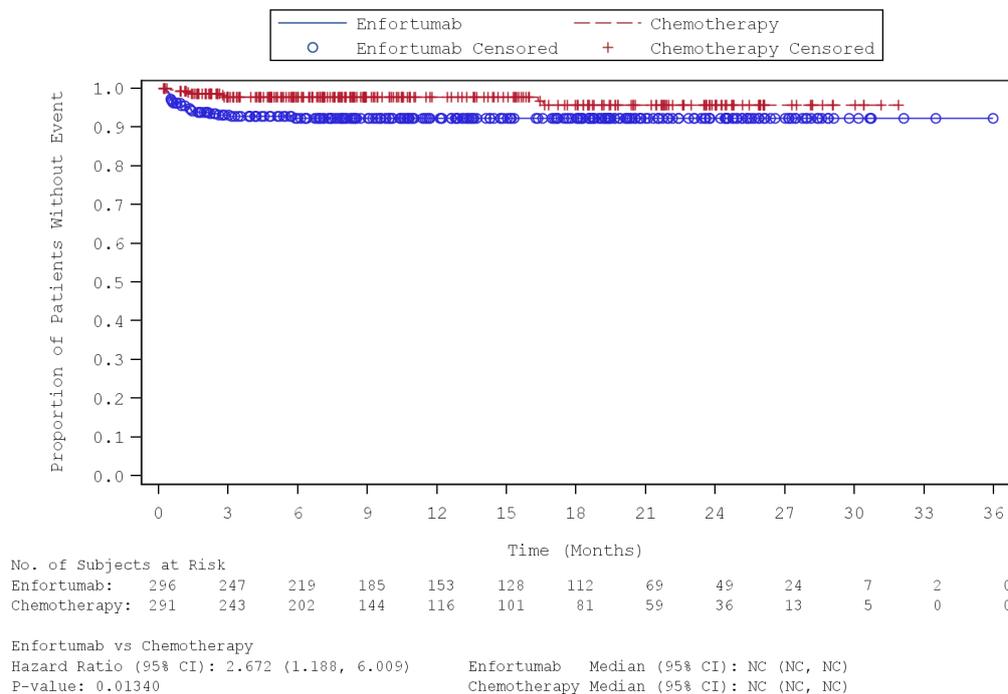


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Nicht schwer)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

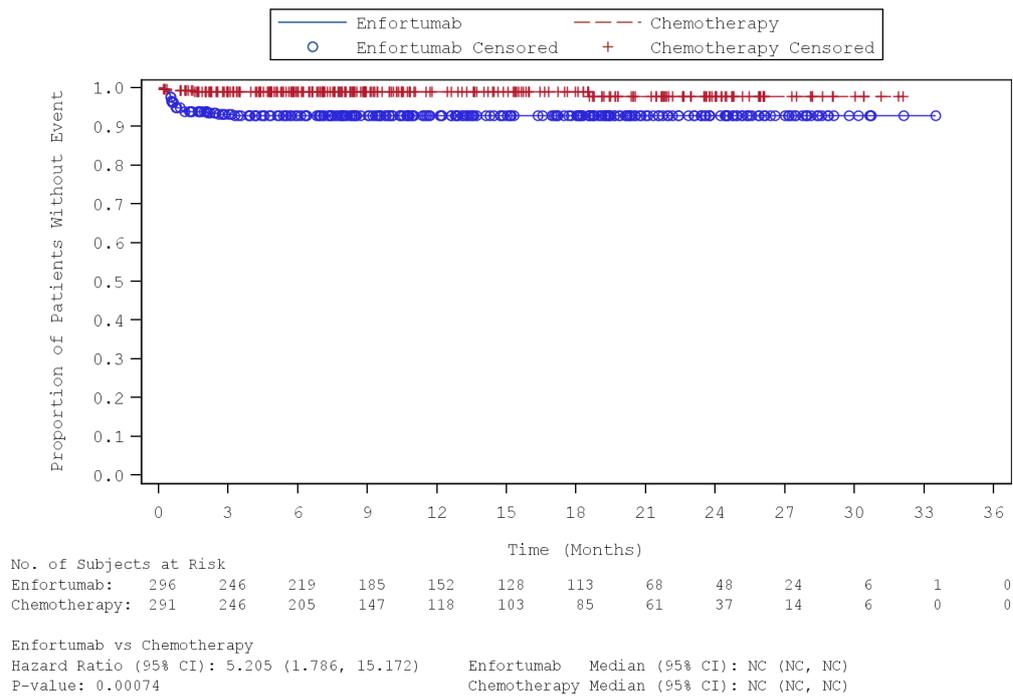


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Schwer)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

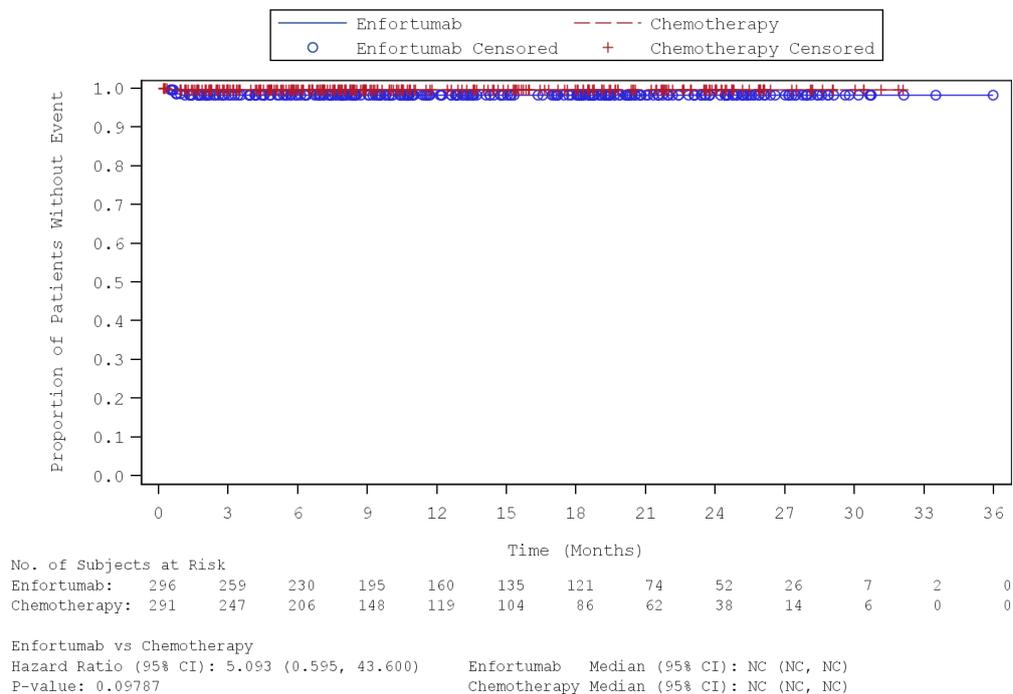


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Schwerwiegend)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

**Infusionsbedingte Reaktion**

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion</b>					
Gesamt	27/296 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/291 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,62 [0,88; 2,97] p = 0,1166
nicht schwer	24/296 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/291 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,42 [0,76; 2,64] p = 0,2651
schwer	4/296 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0391
schwer- wiegend	1/296 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,52 [0,05; 5,75] p = 0,5868
Quelle: (97)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.					
b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test.					
Abkürzungen: ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht.					

Infusionsbedingte Reaktionen zeigte ein geringfügig höherer Anteil an Patienten im Enfortumab Vedotin-Behandlungsarm (9,1 %) im Vergleich zu einer Chemotherapie (5,8 %). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (HR: 1,62 (95 %-KI [0,88; 2,97]); p = 0,1166). Auch in Bezug auf die nicht schweren (p = 0,2651) und schwerwiegenden Ereignisse (p = 0,5868) einer infusionsbedingten Reaktion konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Für die schweren unerwünschten Ereignisse einer infusionsbedingten Reaktion ergab sich auf Basis geringer Ereigniszahlen (1,4 % [Enfortumab Vedotin] vs. 0,0 % [Chemotherapie]) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enfortumab Vedotin (p = 0,0391) (1. Datenschnitt).

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven zum 1. Datenschnitt können der Abbildung 78 bis Abbildung 81 entnommen werden.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion</b>					
Gesamt	28/296 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/291 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,43 [0,80; 2,55] p = 0,2193
nicht schwer	25/296 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/291 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,69; 2,25] p = 0,4557
schwer	4/296 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0391
schwer- wiegend	1/296 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,52 [0,05; 5,75] p = 0,5868
Quelle: (98)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.					
b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test.					
Abkürzungen: ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; n: <i>Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis</i> ; N: <i>Anzahl an Patienten in der Analyse</i> ; n. b.: <i>nicht berechenbar</i> ; n. e.: <i>Nicht erreicht</i> .					

Auf Basis des 2. Datenschnittes ergibt sich im Vergleich zum 1. Datenschnitt keine andere Aussage zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse einer infusionsbedingten Reaktion.

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven zum 2. Datenschnitt können der Abbildung 82 bis Abbildung 85 entnommen werden.

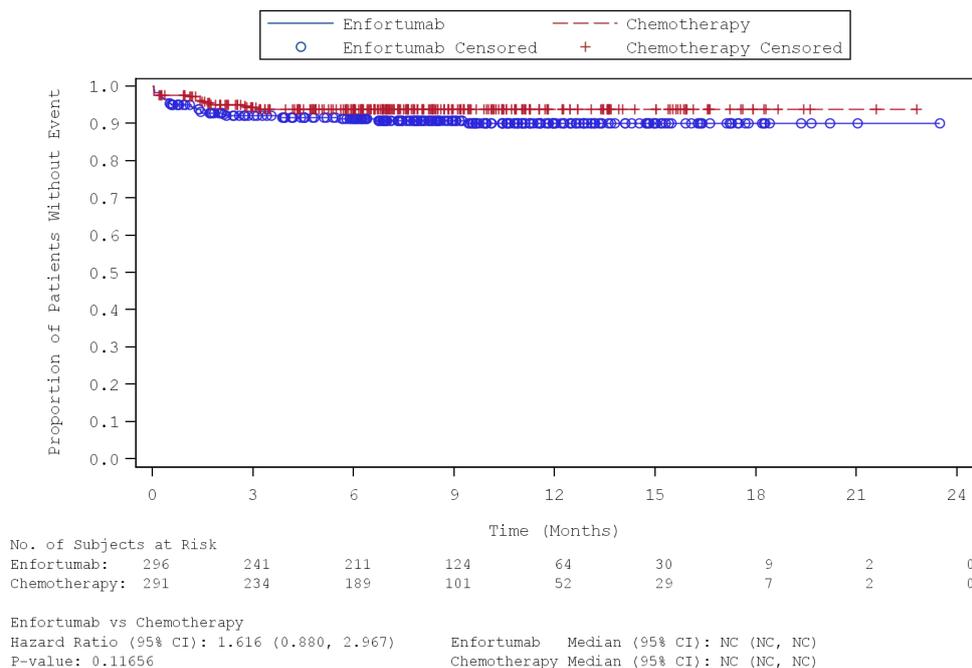


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Gesamt)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (99)

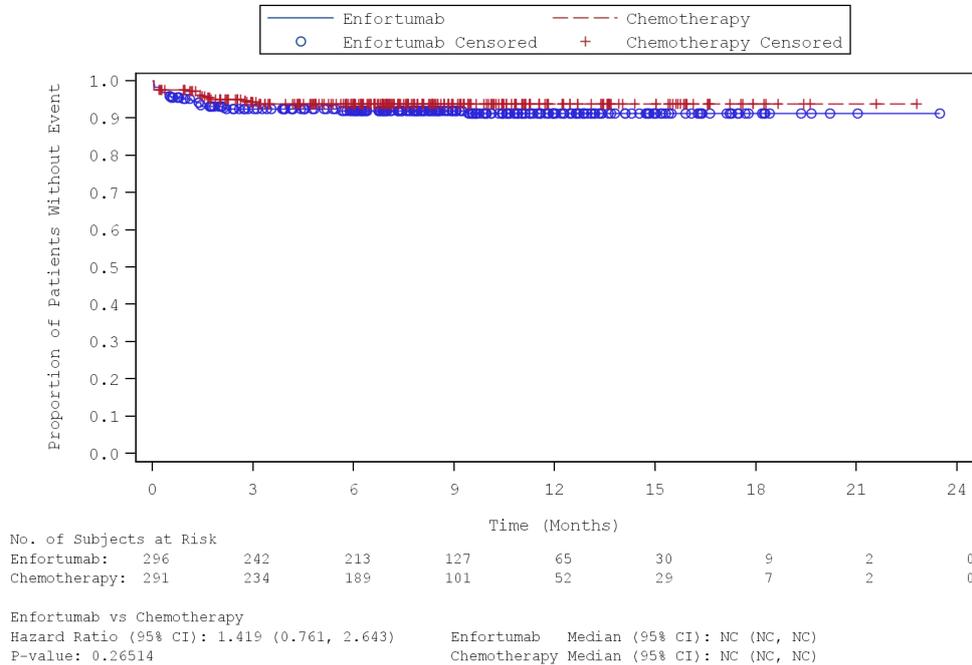


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Nicht schwer)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (99)

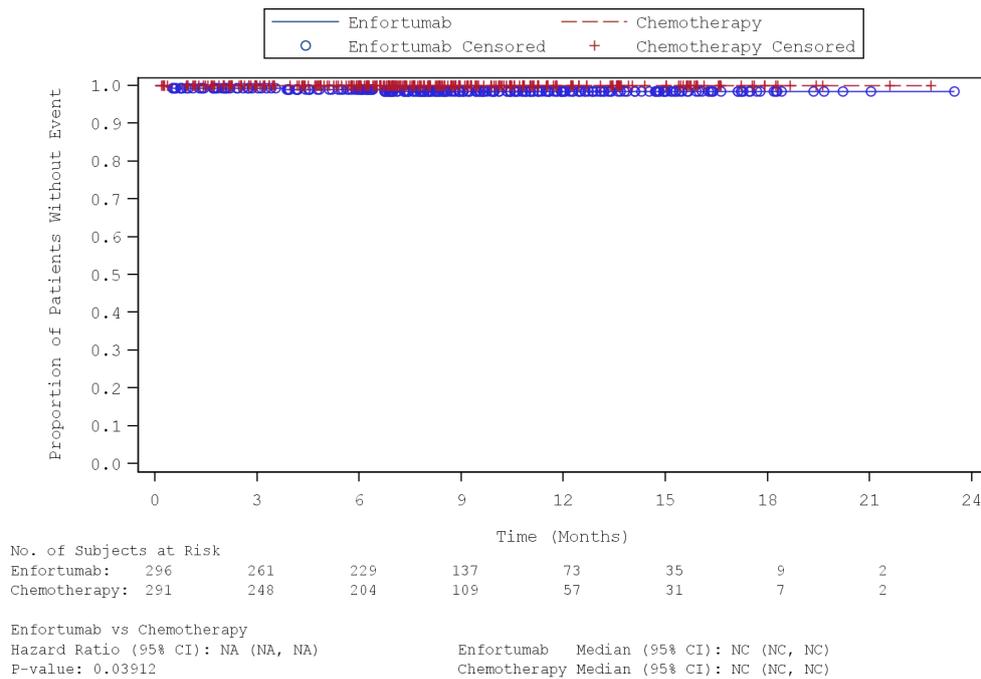


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Schwer)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (99)

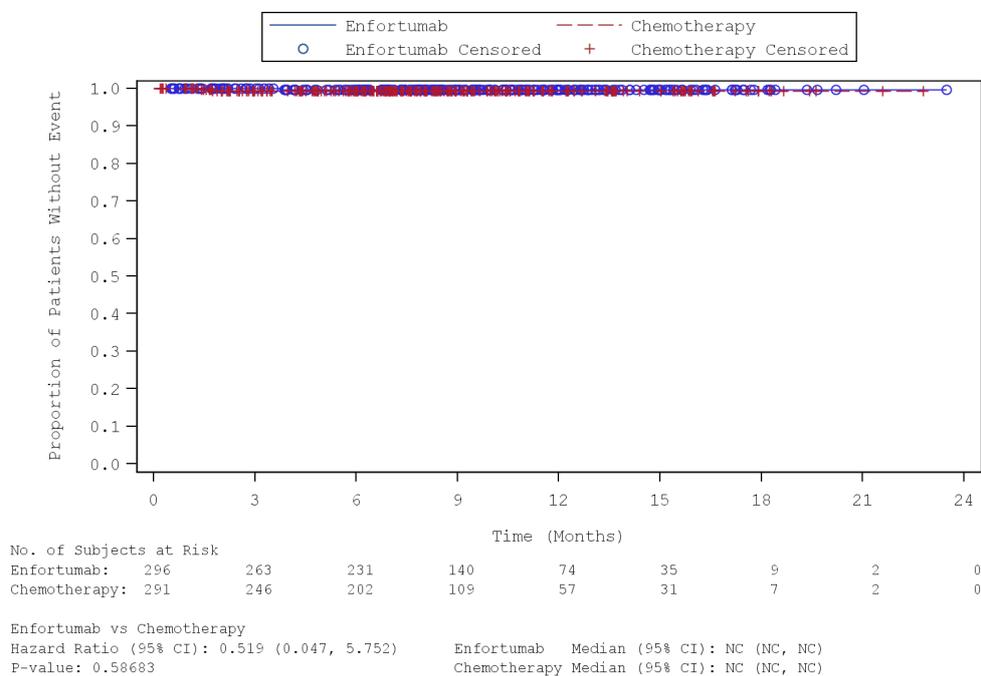


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Schwerwiegend)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (99)

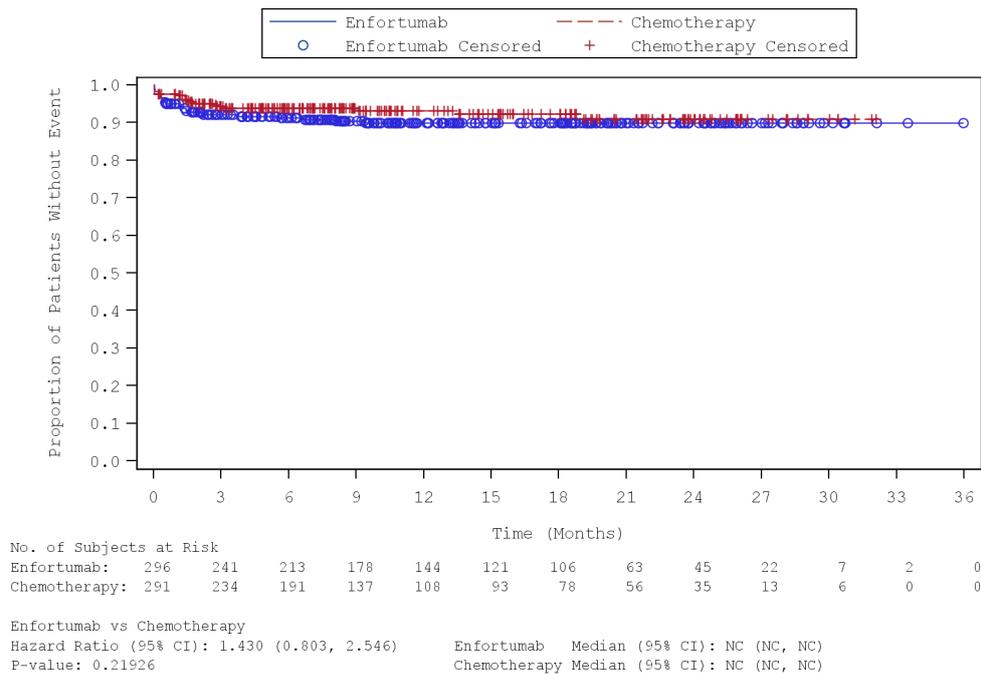


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Gesamt)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

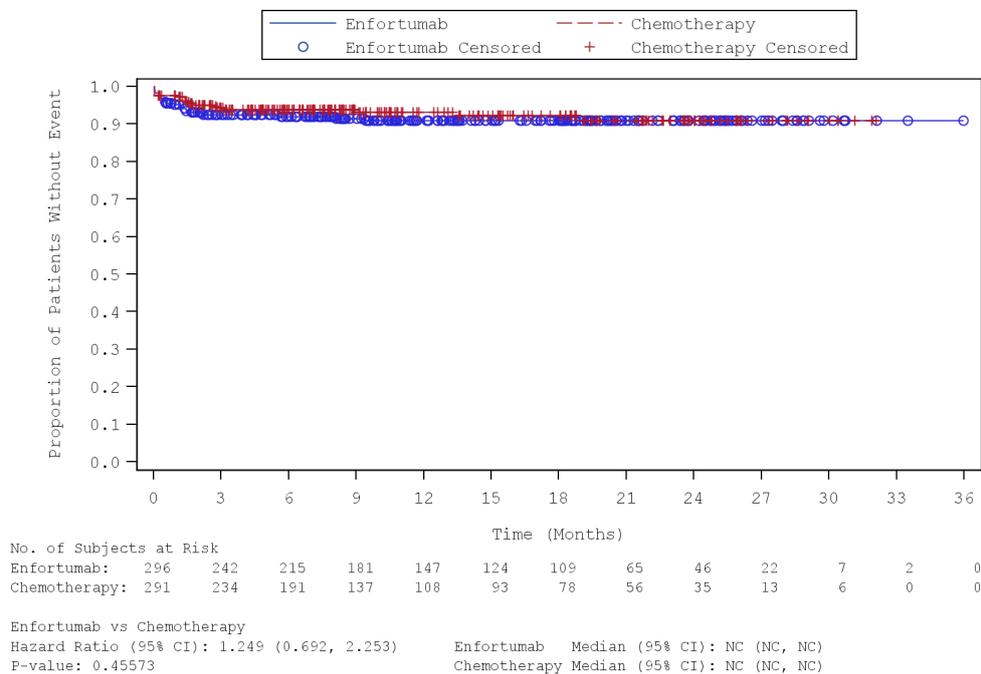


Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Nicht schwer)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

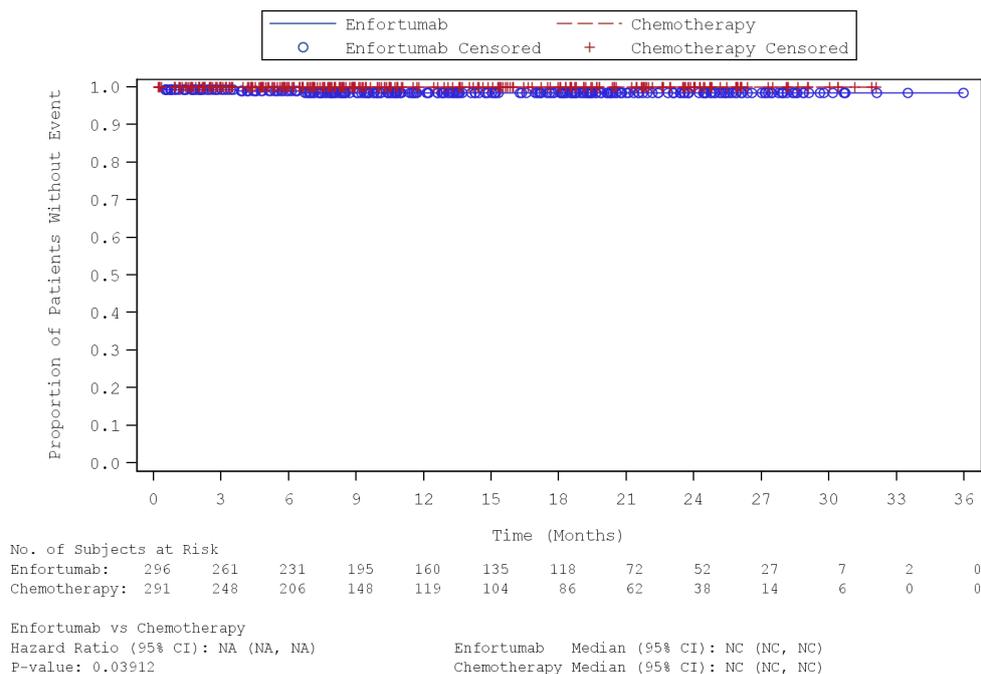


Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Schwer)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

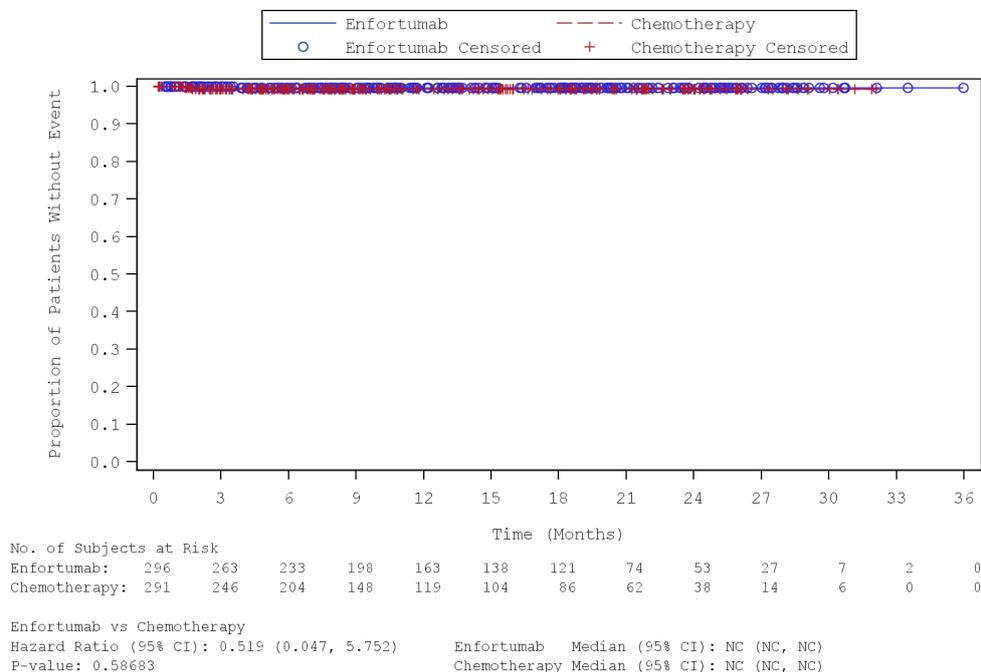


Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Schwerwiegend)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

**Periphere Neuropathie**

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; Time-to-event Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie</b>					
Gesamt	149/296 (50,3)	5,68 [4,63; 8,34]	100/291 (34,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,41 [1,09; 1,82] p = 0,0075
nicht schwer	149/296 (50,3)	5,68 [4,63; 8,34]	99/291 (34,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,44 [1,11; 1,86] p = 0,0050
schwer	16/296 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/291 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,76 [0,77; 3,99] p = 0,1733
schwer- wiegend	6/296 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,62 [0,53; 13,05] p = 0,2208
Quelle: (97)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.					
b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test.					
Abkürzungen: ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.					

In der Studie EV-301 traten hinsichtlich des UE von besonderem Interesse – periphere Neuropathie – bei der Hälfte der Patienten im Enfortumab Vedotin-Arm (50,3 %) mindestens ein Ereignis auf. Die Ereignisrate im Chemotherapie-Arm betrug 34,4 %. Der Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Enfortumab Vedotin (HR: 1,41 (95 %-KI [1,09; 1,82])); p = 0,0075). Mit Ausnahme eines Patienten wiesen alle Patienten mindestens ein nicht schweres Ereignis auf (HR: 1,44 (95 %-KI [1,11; 1,86])); p = 0,0075). In Bezug auf die schweren (p = 0,1733) und schwerwiegenden Ereignisse (p = 0,2208) einer peripheren Neuropathie ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (1. Datenschnitt).

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven zum 1. Datenschnitt können der Abbildung 86 bis Abbildung 89 entnommen werden.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie</b>					
Gesamt	153/296 (51,7)	5,68 [4,63; 8,34]	104/291 (35,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,40 [1,09; 1,81] p = 0,0076
nicht schwer	153/296 (51,7)	5,68 [4,63; 8,34]	103/291 (35,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,43 [1,11; 1,84] p = 0,0050
schwer	24/296 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/291 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,11 [1,00; 4,45] p = 0,0443
schwer- wiegend	7/296 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,02 [0,62; 14,56] p = 0,1489
Quelle: (98)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.					
b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test.					
Abkürzungen: ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.					

Hinsichtlich der Gesamtrate, nicht schweren und schwerwiegenden UE von besonderem Interesse – periphere Neuropathie ergaben sich im 2. Datenschnitt keine Unterschiede in der Aussage im Vergleich zum 1. Datenschnitt. Für die schweren UE einer peripheren Neuropathie konnte ein statistisch höheres Auftreten unter Enfortumab Vedotin festgestellt werden (HR: 2,11 (95 %-KI [1,00; 4,45]); p = 0,043; 2. Datenschnitt)

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven zum 2. Datenschnitt können der Abbildung 90 bis Abbildung 93 entnommen werden.

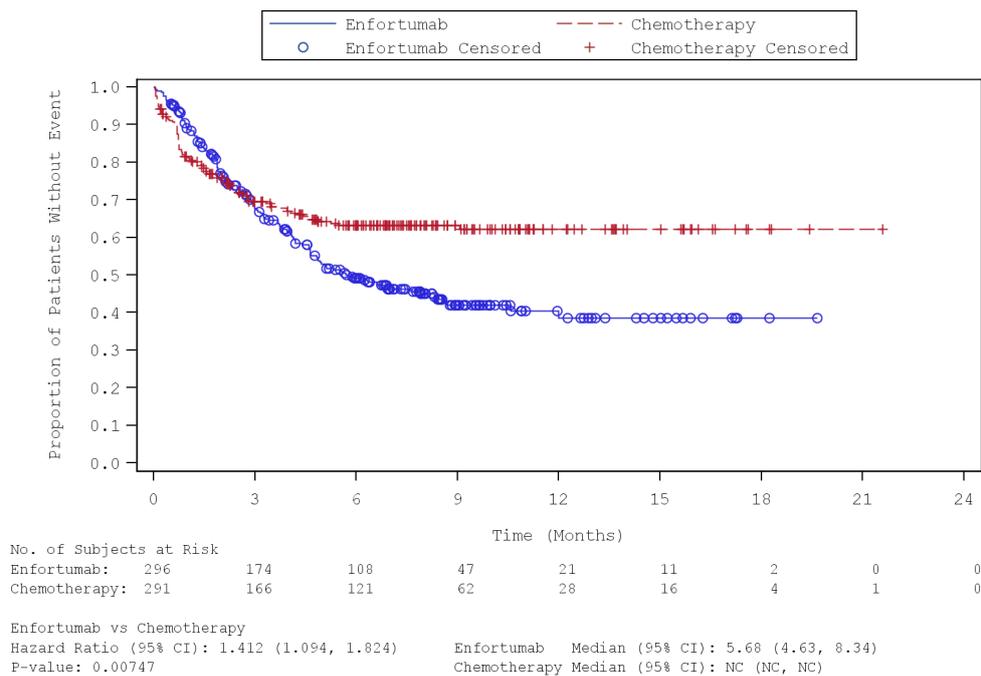


Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Gesamt)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (99)

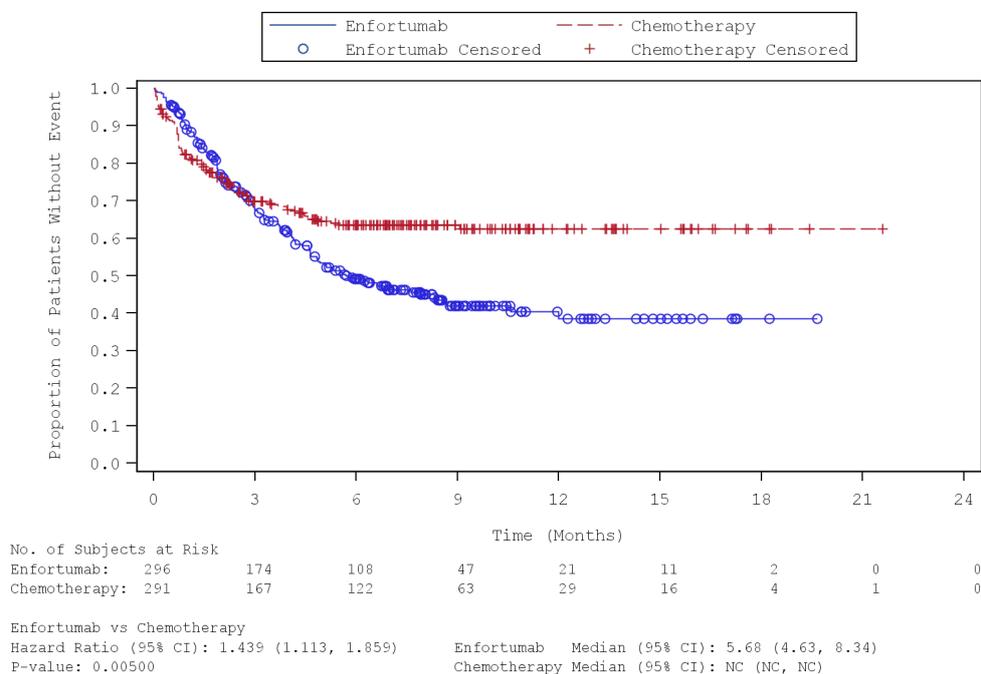


Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Nicht schwer)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (99)

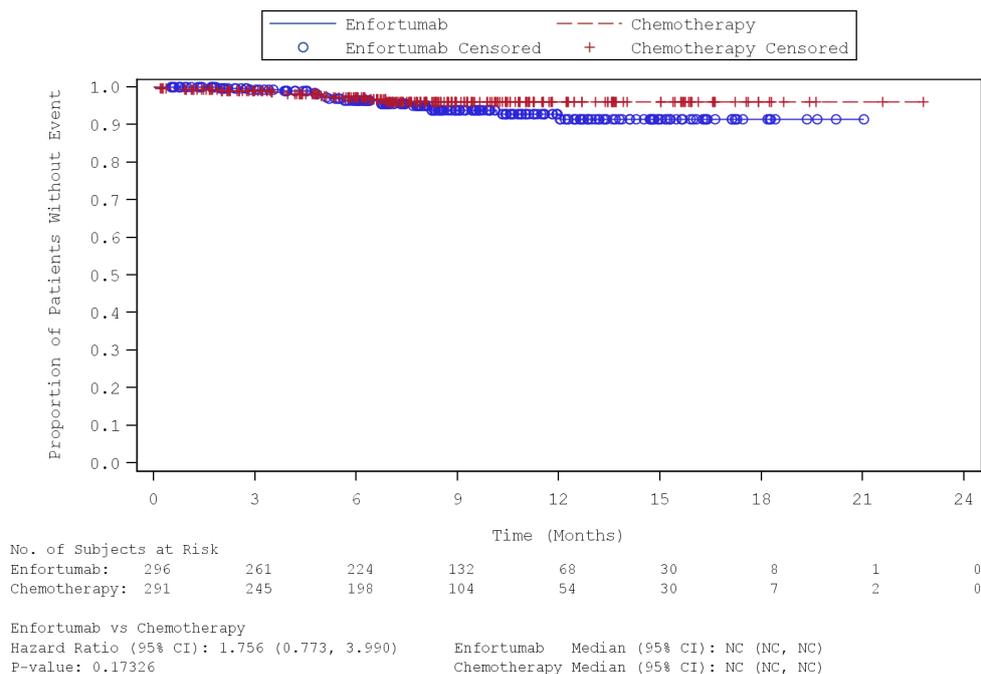


Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Schwer)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (99)

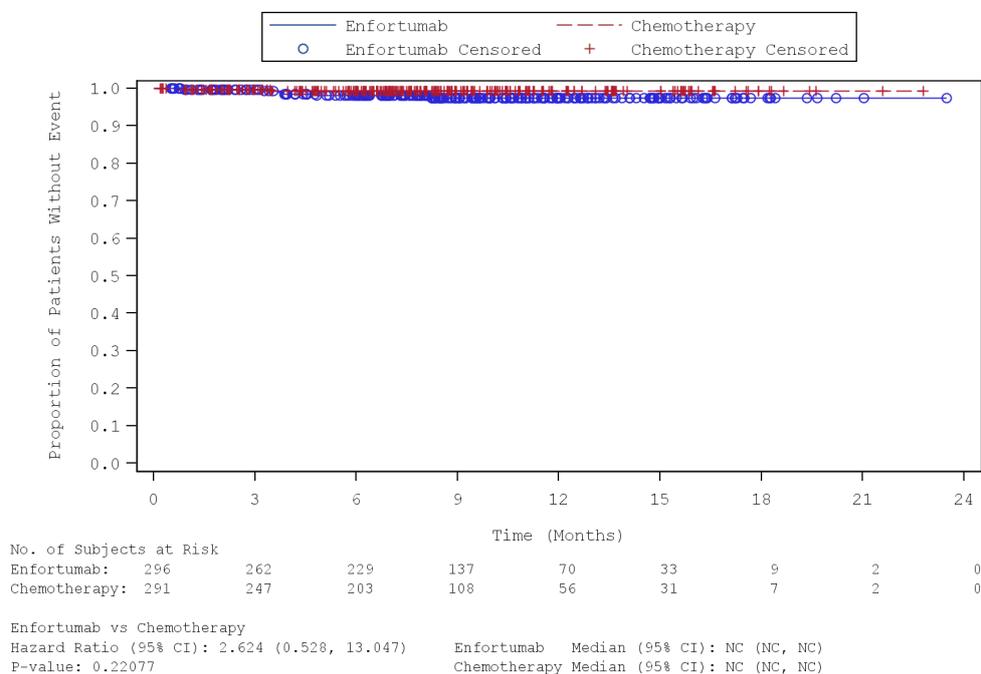


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Schwerwiegend)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (99)

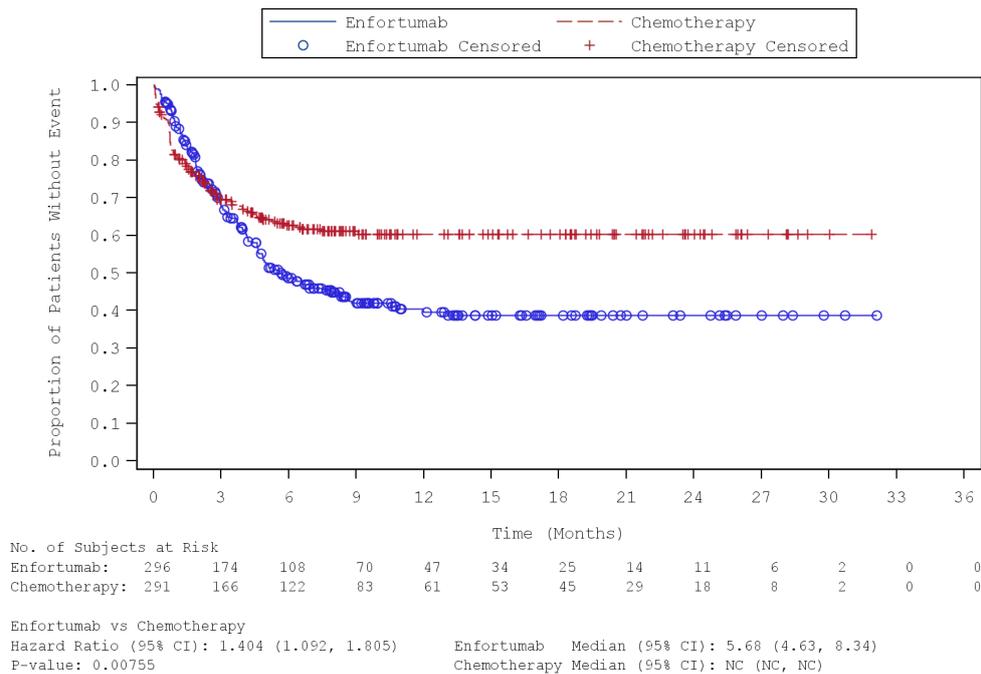


Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Gesamt)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

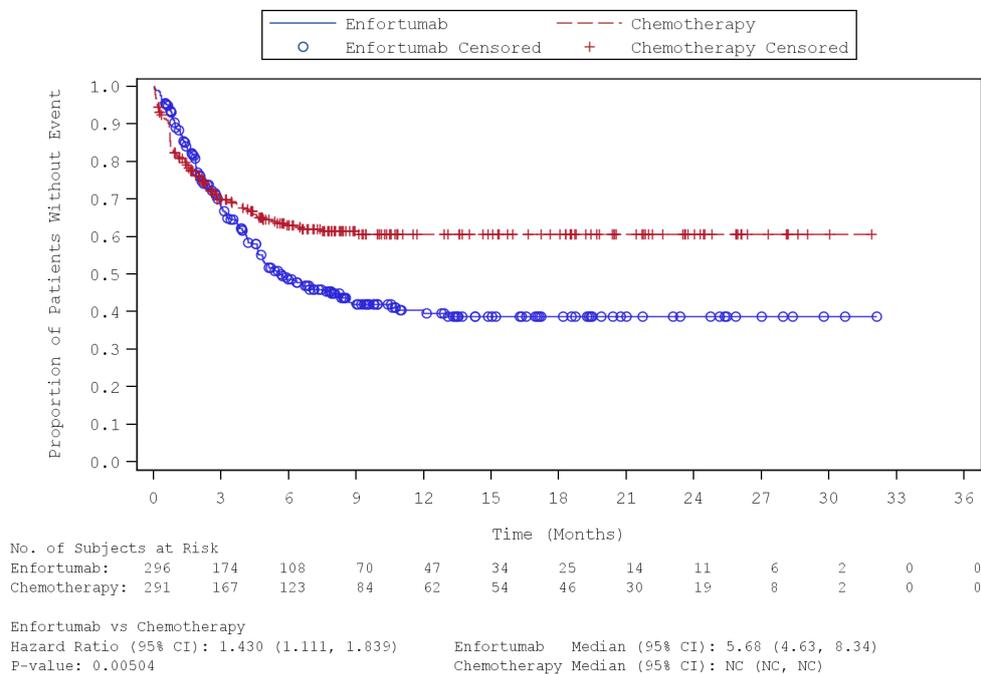


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Nicht schwer)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

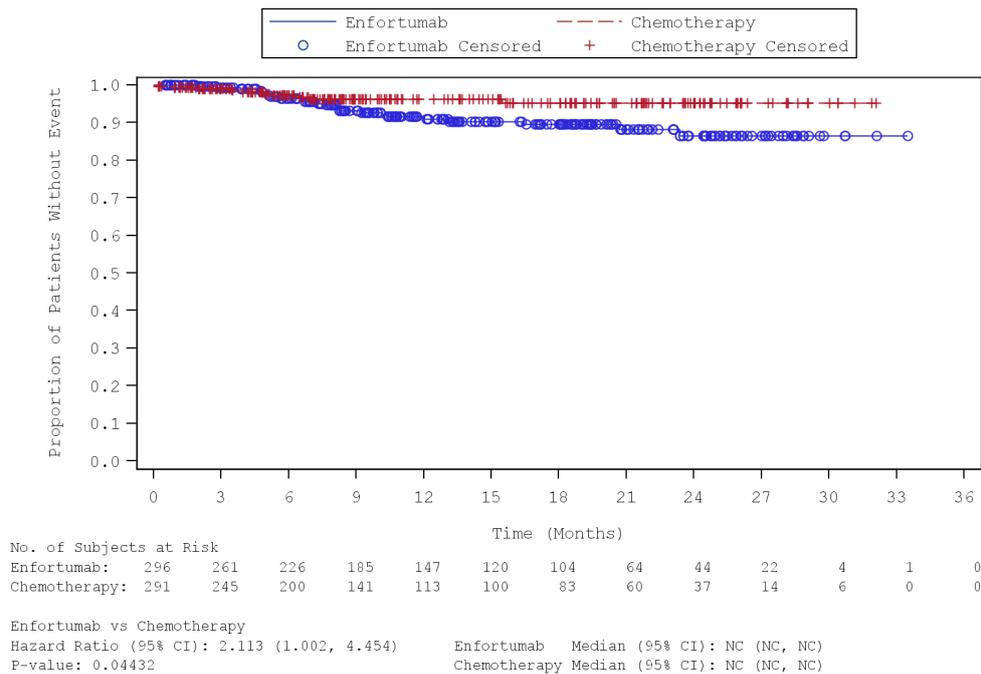


Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Schwer)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
Quelle: (100)

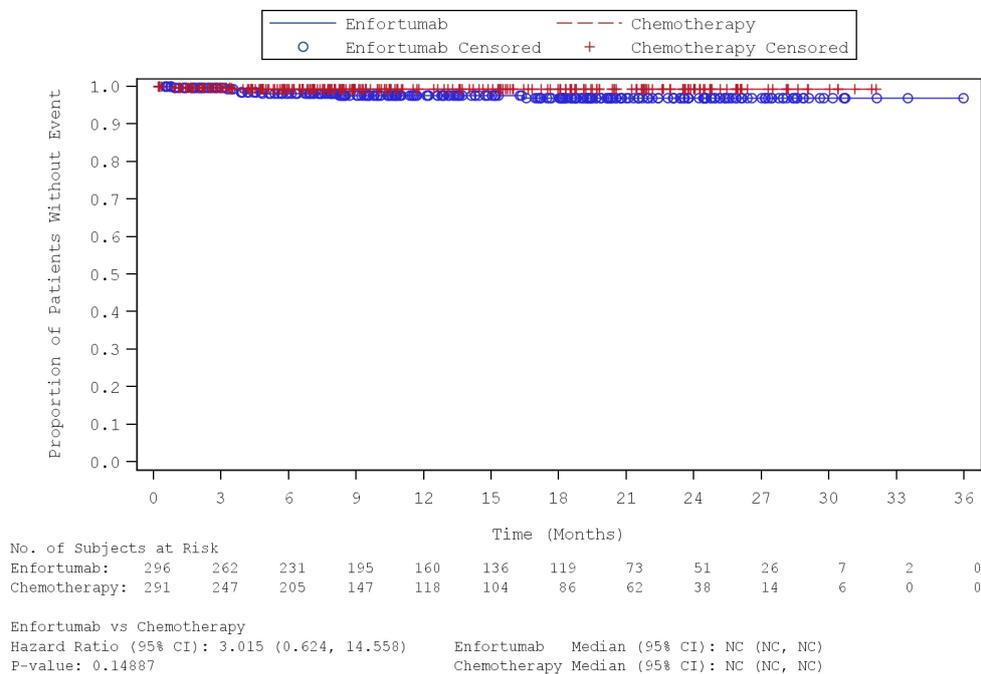


Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Schwerwiegend)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
Quelle: (100)

**Augenerkrankungen**

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV- 301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen</b>					
Gesamt	83/296 (28,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/291 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,04 [2,54; 6,42] p < 0,0001
nicht schwer	81/296 (27,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/291 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,95 [2,48; 6,28] p < 0,0001
schwer	2/296 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,89 [0,26; 32,44] p = 0,3681
schwer- wiegend	2/296 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,1193
Quelle: (97)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.					
b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test.					
Abkürzungen: ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht.					

In der Studie EV-301 trat das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse – Augenerkrankung bei 28,0 % (83/296) der Patienten im Enfortumab Vedotin-Arm bzw. bei 7,9 % (23/291) der Patienten im Chemotherapie-Arm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zuungunsten von Enfortumab Vedotin (HR: 4,04 (95 %-KI [2,54; 6,42]); p < 0,0001). Fast alle Patienten wiesen mindestens ein nicht schweres Ereignis einer Augenerkrankung auf (HR: 3,95 (95 %-KI [2,48; 6,28]); p < 0,0001). Schwere bzw. schwerwiegende Ereignisse einer Augenerkrankung konnten nur bei zwei Patienten unter Enfortumab Vedotin bzw. einem Patienten unter einer Chemotherapie beobachtet werden. Folglich ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die schweren (p = 0,3681) und schwerwiegenden Ereignisse (p = 0,1193) einer Augenerkrankung (1. Datenschnitt).

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven zum 1. Datenschnitt können der Abbildung 94 bis Abbildung 97 entnommen werden.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV- 301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen</b>					
Gesamt	87/296 (29,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	24/291 (8,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,04 [2,57; 6,36] p < 0,0001
nicht schwer	85/296 (28,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	24/291 (8,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,95 [2,51; 6,22] p < 0,0001
schwer	2/296 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,89 [0,26; 32,44] p = 0,3681
schwer- wiegend	2/296 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,1193
Quelle: (98)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein]) Cox-Regressionsmodell.					
b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test.					
Abkürzungen: ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; n: <i>Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis</i> ; N: <i>Anzahl an Patienten in der Analyse</i> ; n. b.: <i>Nicht berechenbar</i> ; n. e.: <i>Nicht erreicht</i> .					

Auf Basis des 2. Datenschnittes ergibt sich im Vergleich zum 1. Datenschnitt keine andere Aussage zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse einer Augenerkrankung.

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven zum 2. Datenschnitt können der Abbildung 98 bis Abbildung 101 entnommen werden.

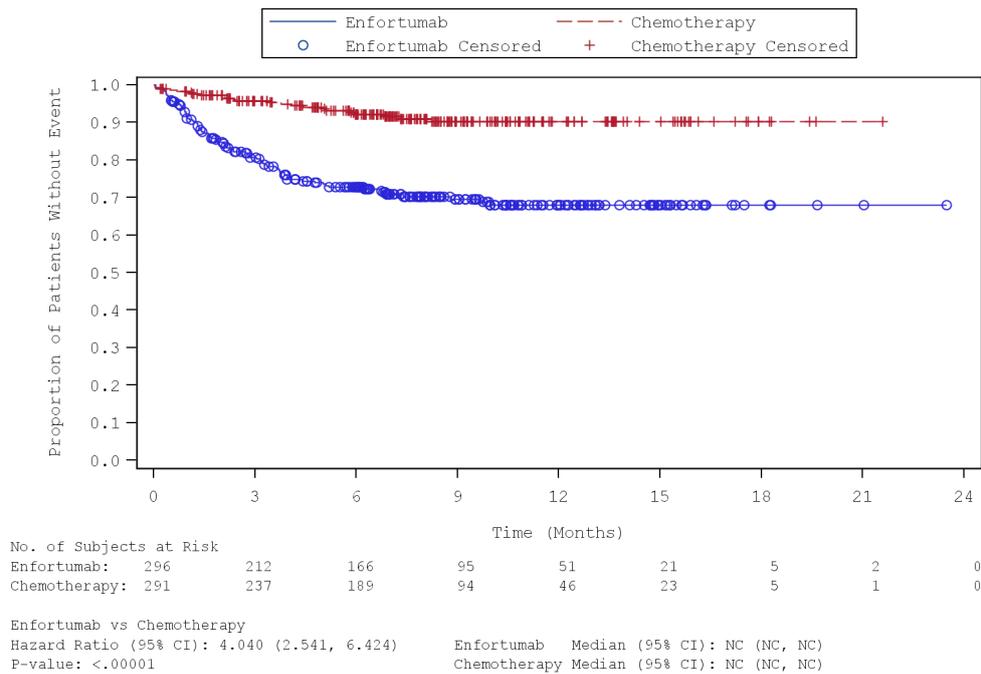


Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Gesamt)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (99)

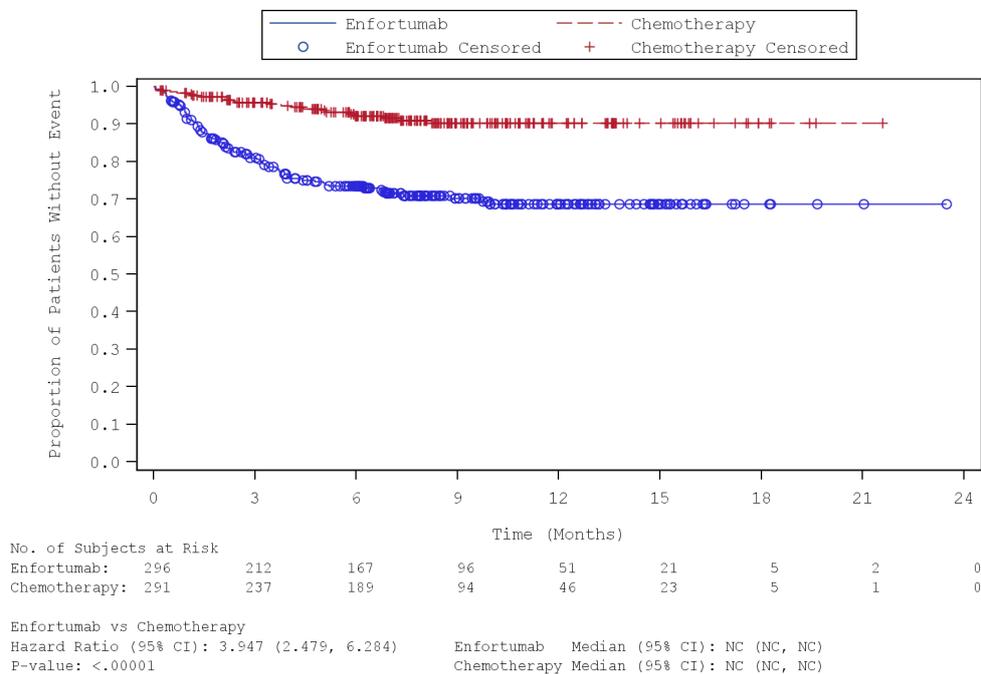


Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Nicht schwer)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (99)

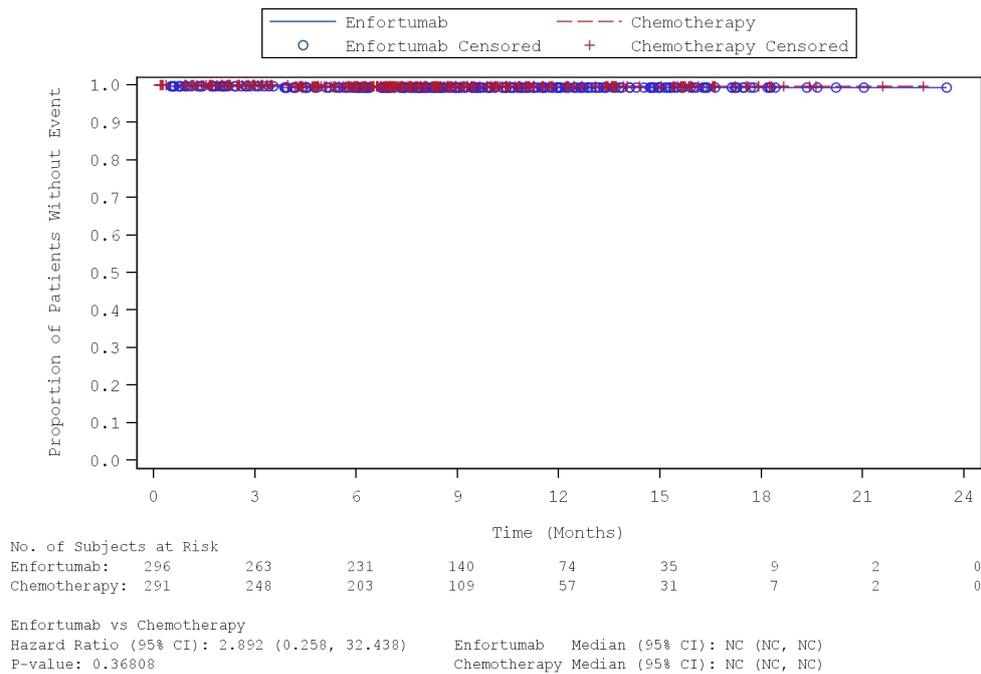


Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Schwer)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
Quelle: (99)

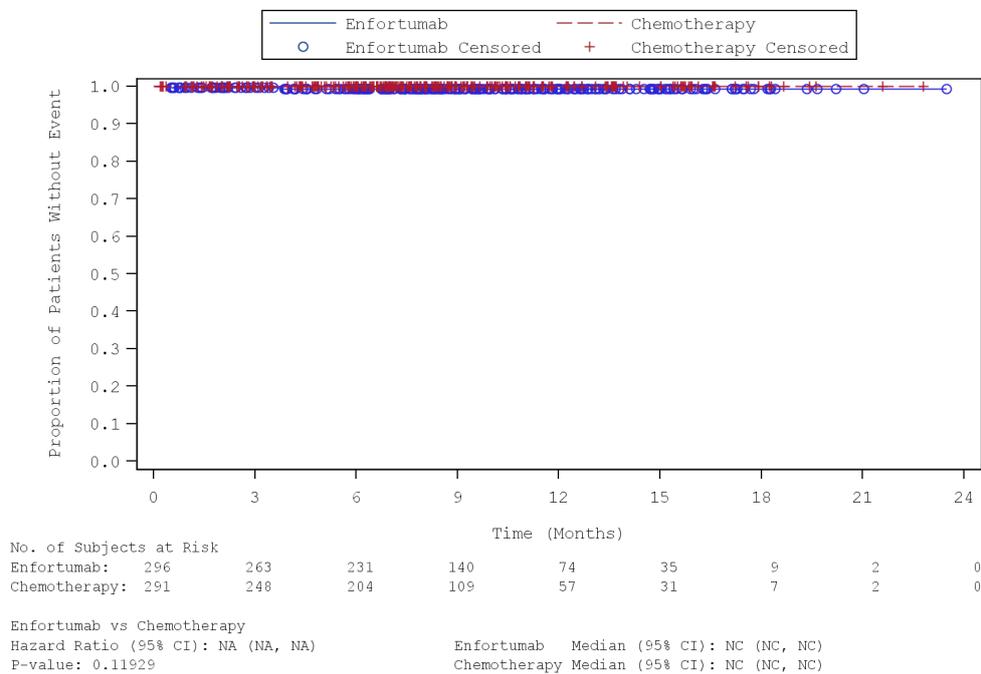


Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Schwerwiegend)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
Quelle: (99)

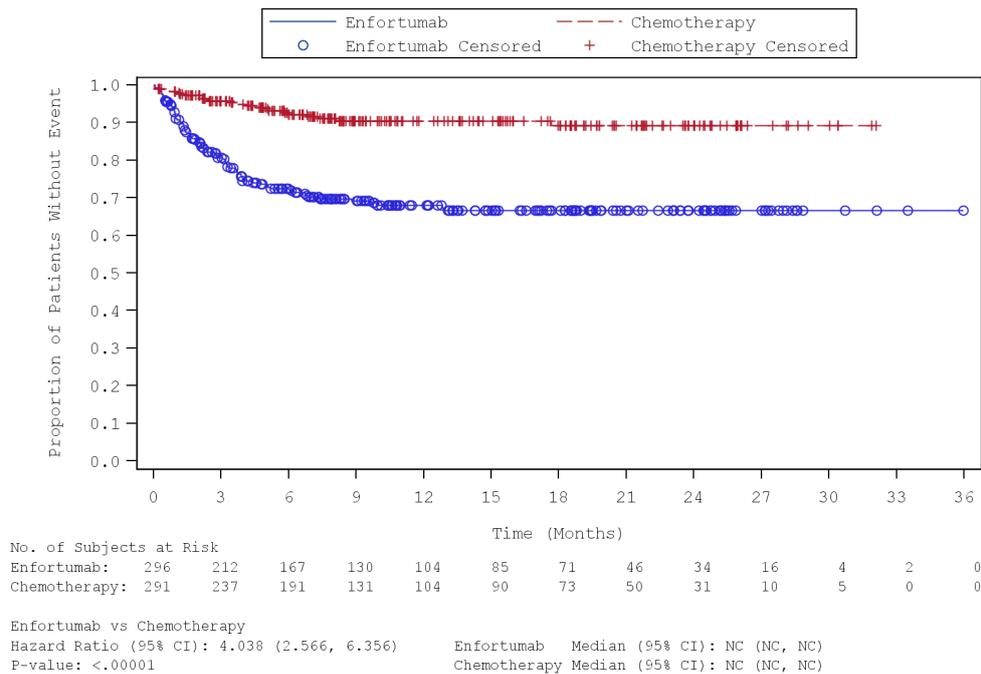


Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Gesamt)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

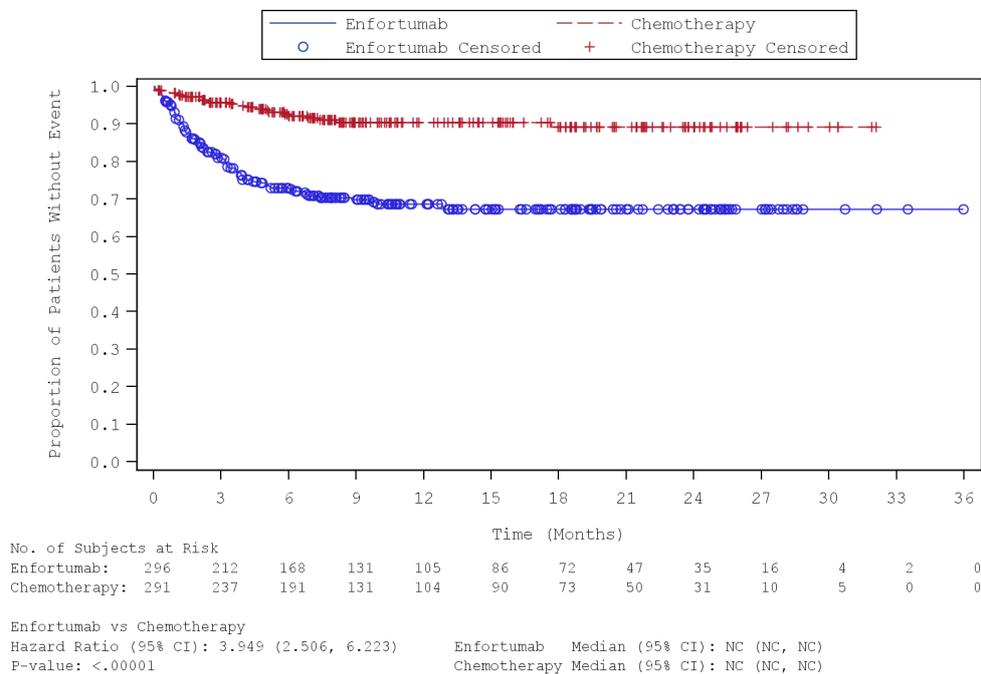


Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Nicht schwer)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

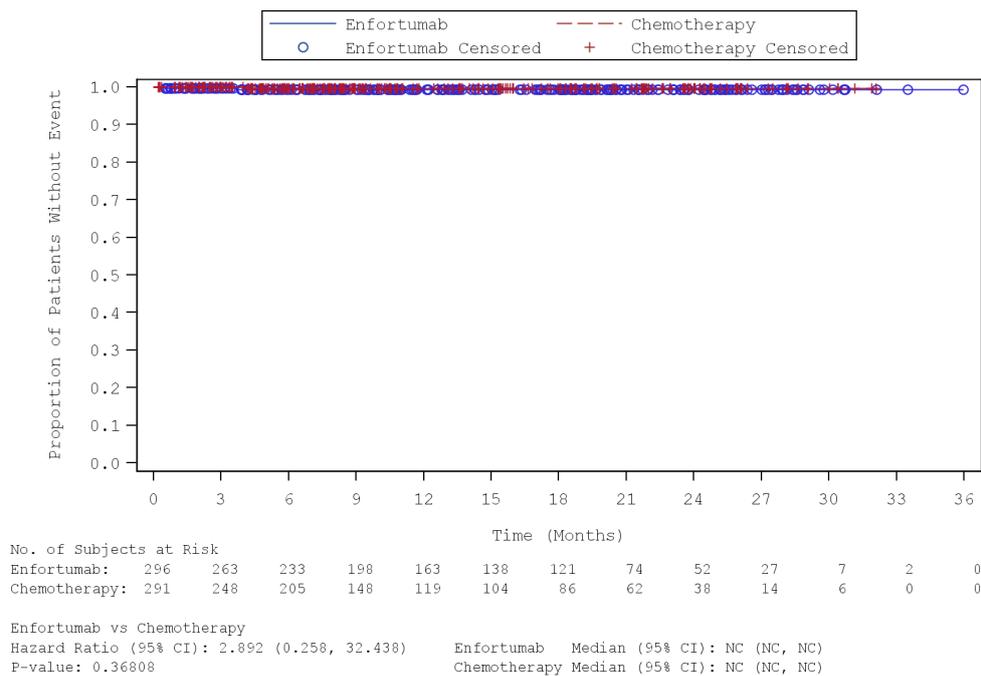


Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Schwer)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

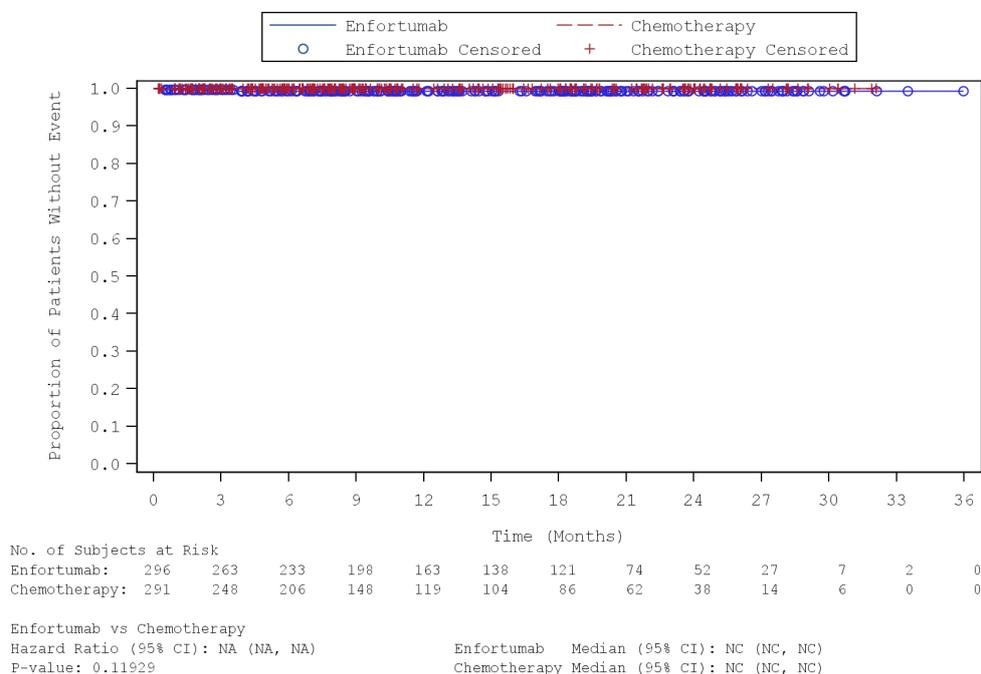


Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Schwerwiegend)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

**Hautreaktionen**

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV- 301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen</b>					
Gesamt	163/296 (55,1)	2,79 [1,51; 7,49]	62/291 (21,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,52 [2,61; 4,73] p < 0,0001
nicht schwer	156/296 (52,7)	4,04 [1,91; 12,68]	61/291 (21,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,36 [2,49; 4,54] p < 0,0001
schwer	45/296 (15,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	24,86 [6,01; 102,91] p < 0,0001
schwer- wiegend	14/296 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.] p < 0,0001
Quelle: (97)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein] gemäß Entscheidung des Prüfarztes bei Randomisierung) Cox-Regressionsmodell.					
b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test.					
Abkürzungen: ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht.					

Mehr als die Hälfte der Patienten (55,1 %) im Interventionsarm und 21,3 % der Patienten im Kontrollarm wiesen eine Hautreaktion auf. Der Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Enfortumab Vedotin (HR: 3,52 (95 %-KI [2,61; 4,73]); p < 0,0001). Ein erhöhtes Auftreten an Hautreaktionen unter Enfortumab Vedotin zeigte sich auch für die schweren (p < 0,0001) und schwerwiegenden Ereignisse (p < 0,0001), sodass sich in allen Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enfortumab Vedotin feststellen ließ (1. Datenschnitt).

Insgesamt ist zu berücksichtigen, dass die bei den Taxanen verabreichte Prä- und Komedikation mit u. a. Kortikosteroiden einen positiven Einfluss auf das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, insbesondere Hautreaktionen, nehmen kann. Der Anteil an Kortikosteroiden in der Studie war ungleich verteilt (58,1 % [Enfortumab Vedotin] vs. 79,7 % [Chemotherapie]; 1. Datenschnitt; siehe Tabelle 4-23) und könnte damit die beobachteten Effekte zuungunsten von Enfortumab Vedotin verzerren.

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven zum 1. Datenschnitt können der Abbildung 102 bis Abbildung 105 entnommen werden.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV- 301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen</b>					
Gesamt	163/296 (55,1)	2,79 [1,51; 8,08]	67/291 (23,0)	n. e. [28,32; n. e.]	3,26 [2,44; 4,36] p < 0,0001
nicht schwer	157/296 (53,0)	4,11 [1,91; 12,68]	66/291 (22,7)	n. e. [28,32; n. e.]	3,14 [2,34; 4,21] p < 0,0001
schwer	44/296 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/291 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,97 [3,38; 18,81] p < 0,0001
schwer- wiegend	14/296 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0001
Quelle: (98)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Das HR basiert auf einem stratifizierten (ECOG PS [0 vs. 1], Region [Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige] und Lebermetastasen [ja vs. nein] gemäß Entscheidung des Prüfarztes bei Randomisierung) Cox-Regressionsmodell.					
b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test.					
Abkürzungen: ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht.					

Auf Basis des 2. Datenschnittes ergibt sich im Vergleich zum 1. Datenschnitt keine andere Aussage zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse einer Hautreaktion.

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven zum 2. Datenschnitt können der Abbildung 106 bis Abbildung 109 entnommen werden.

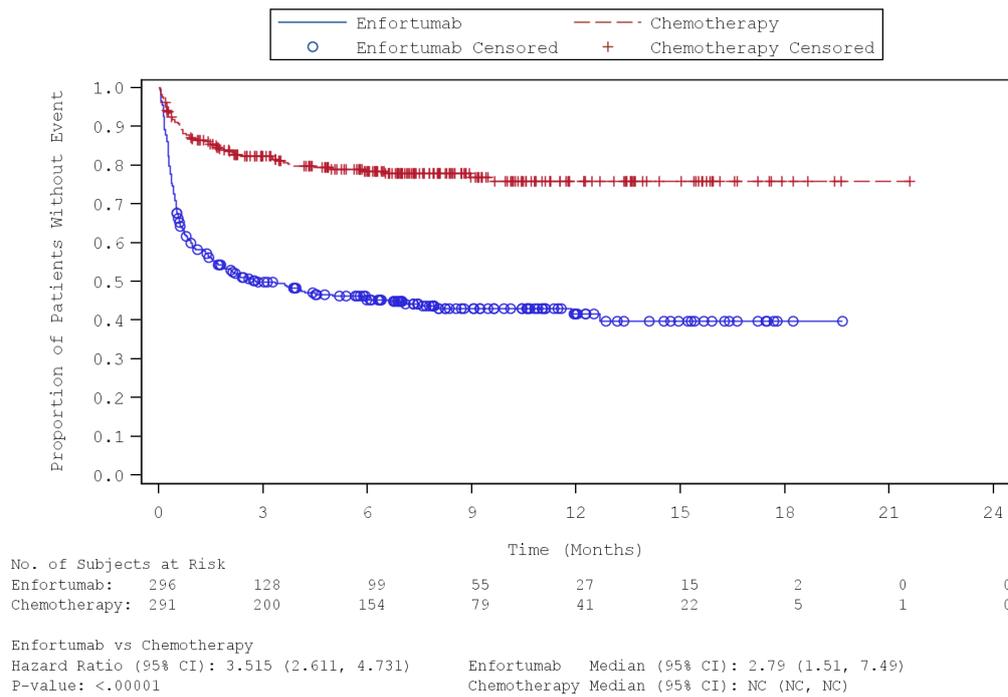


Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Gesamt)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (99)

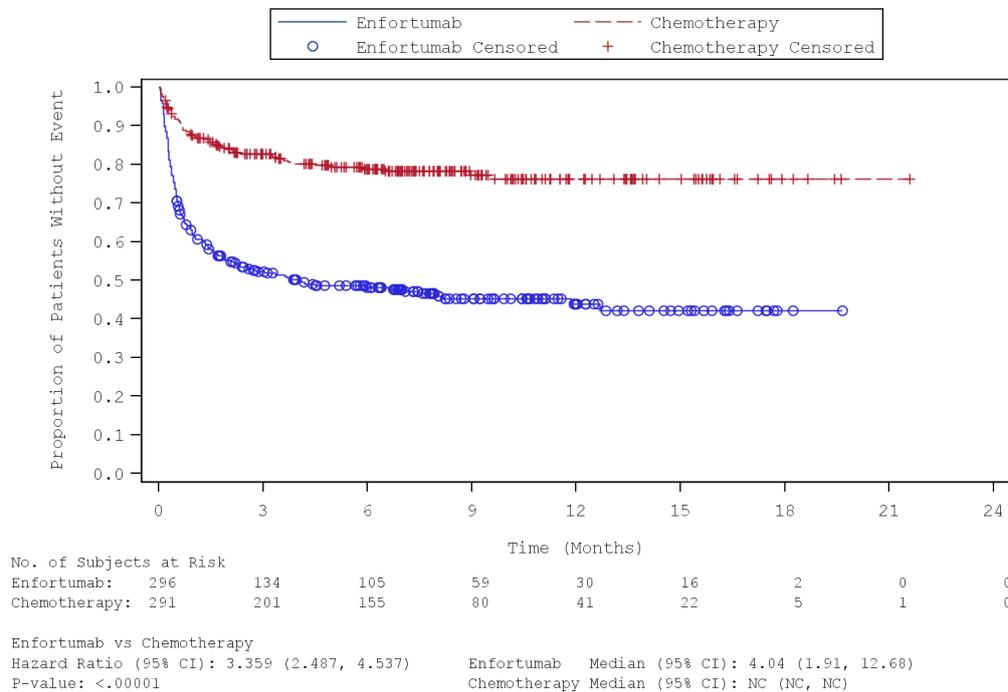


Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Nicht schwer)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (99)

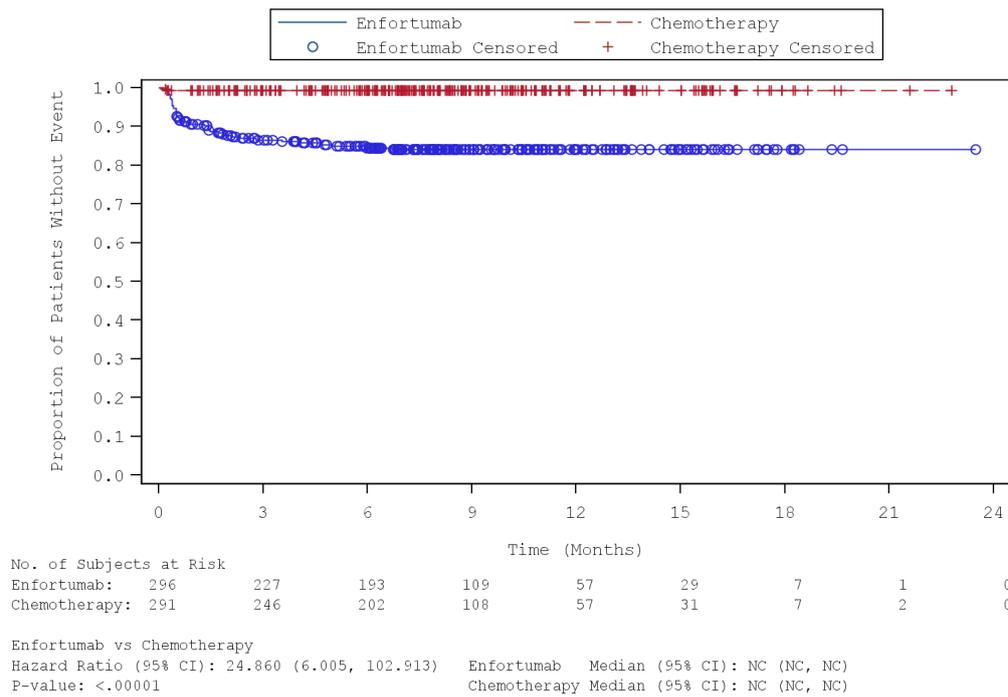


Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Schwer)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (99)

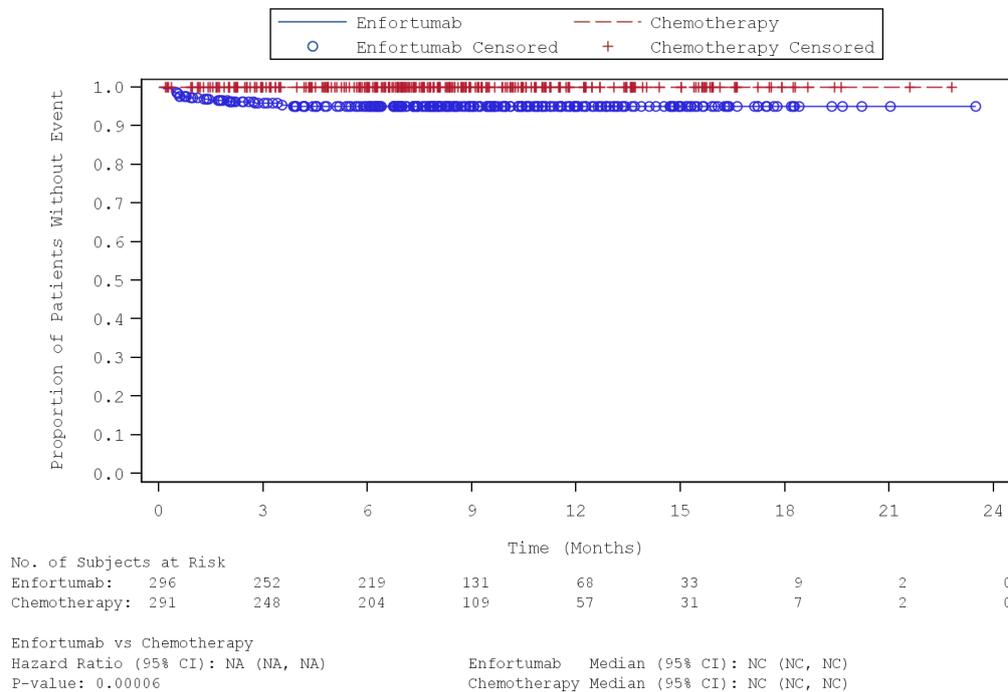


Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Schwerwiegend)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (99)

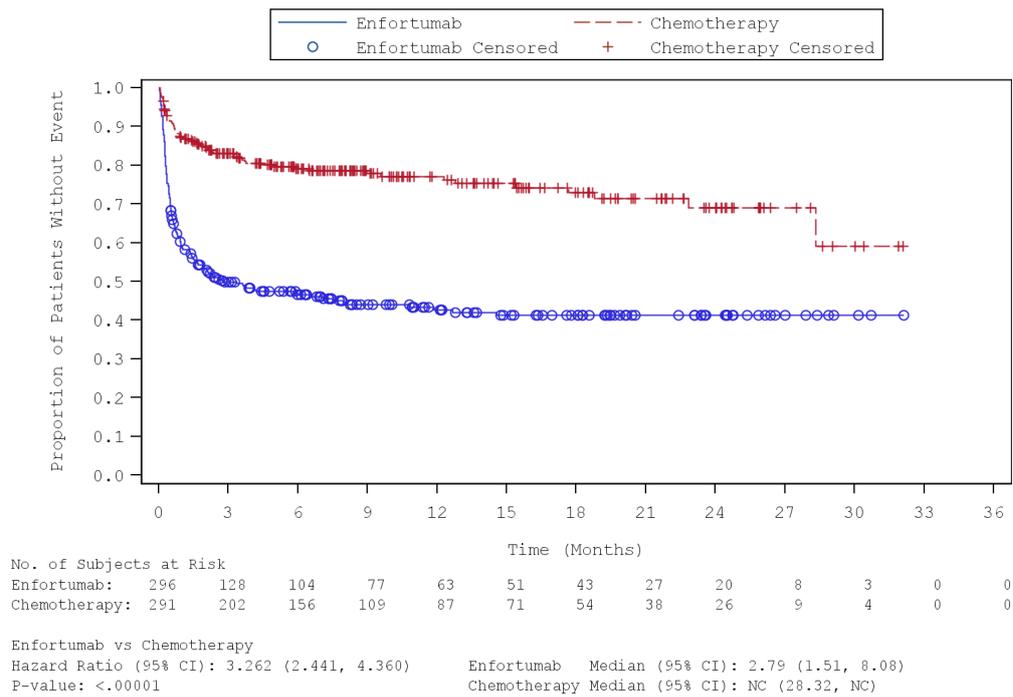


Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Gesamt)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

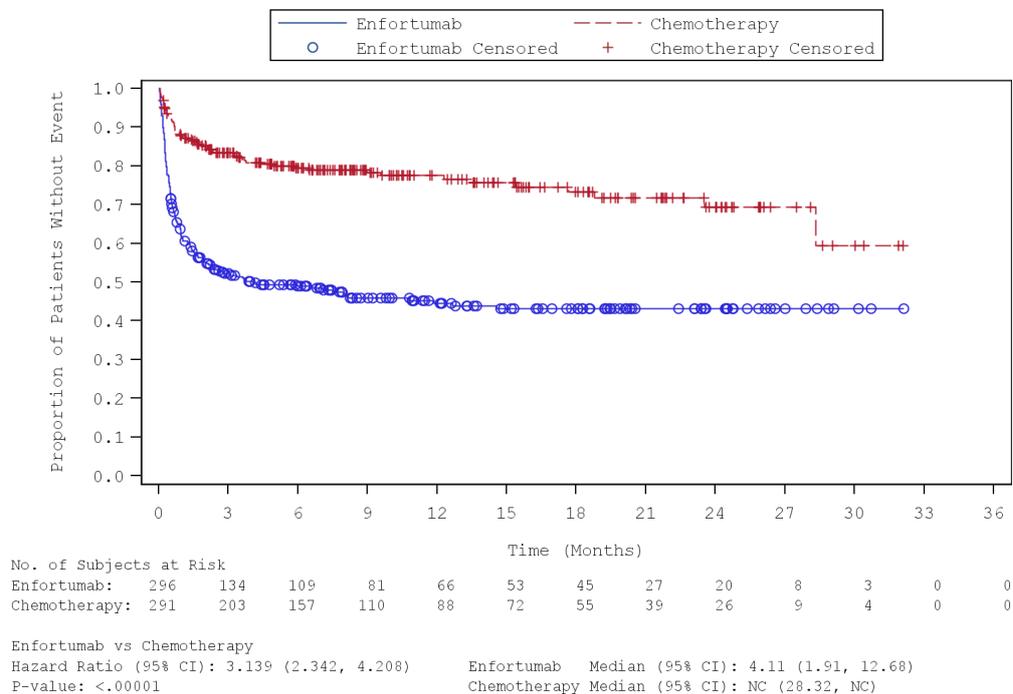


Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Nicht schwer)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

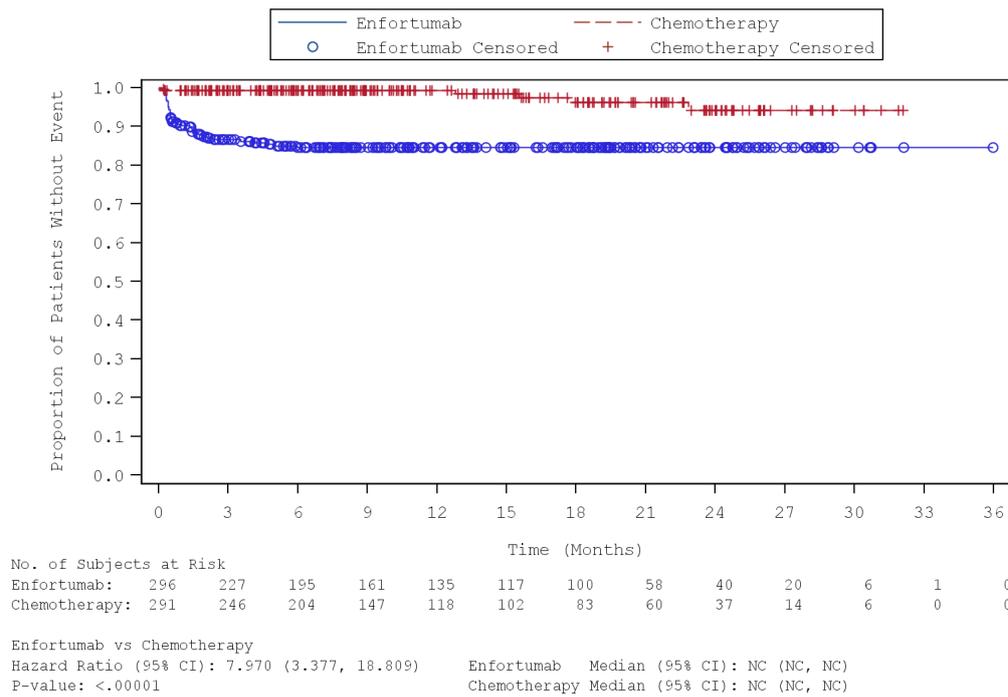


Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Schwer)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

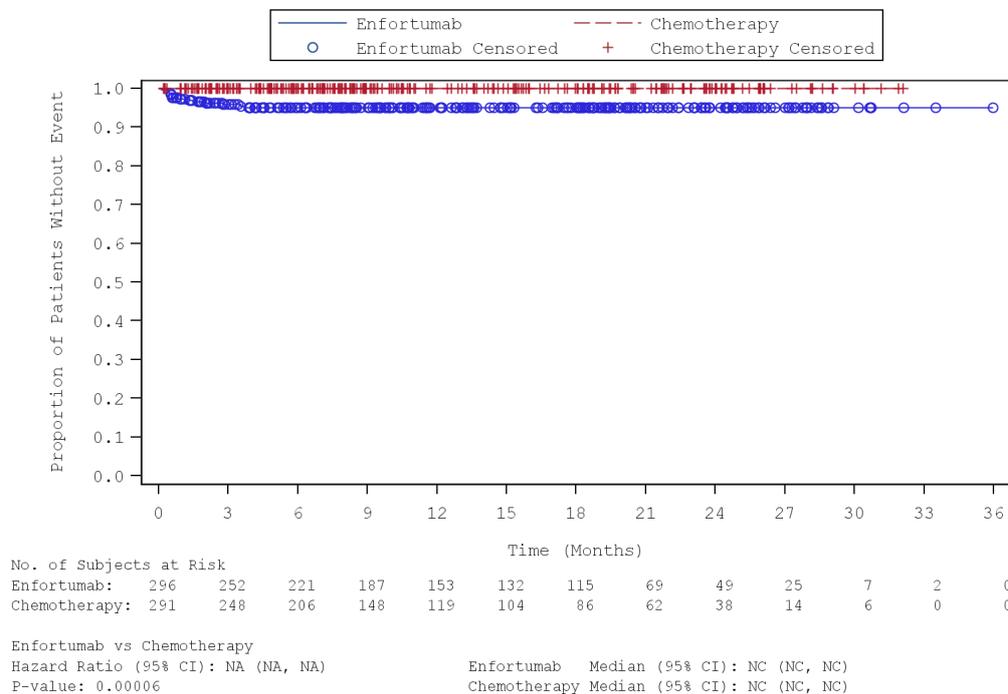


Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Schwerwiegend)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

### **Zusammenfassung**

In Bezug auf die im Studienbericht a priori definierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigte ein erhöhtes Auftreten unter Enfortumab Vedotin im Vergleich zu einer Chemotherapie (1. und 2. Datenschnitt).

Während sich für die UE von besonderem Interesse der peripheren Neuropathien oder Augenerkrankungen ausschließlich statistisch signifikante Unterschiede auf Ebene der Gesamtrate und nicht schweren Ereignisse zeigten, konnten für die UE von besonderem Interesse der Hautreaktionen und Hyperglykämie Unterschiede auch für die schweren und teils schwerwiegenden Ereignisse beobachtet werden (1. Datenschnitt). Mit Ausnahme der schweren UE einer peripheren Neuropathie (statistisch signifikant höheres Auftreten unter Enfortumab Vedotin) zeigten sich sehr vergleichbare Ergebnisse zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt.

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

Die Durchführung einer Meta-Analyse war im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich, da mit der Studie EV-301 nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmoleküle zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

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

Tabelle 4-89: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor - Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
<b>Mortalität</b>										
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>Morbidität</b>										
Progressionsfreies Überleben (PFS1)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Progressionsfreies Überleben (PFS2)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtansprechrare	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zum Gesamtansprechen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Dauer des Ansprechens	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Krankheitskontrollrate	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur Krankheitskontrolle	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>										
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor - Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
<b>Sicherheit</b>										
Unerwünschte Ereignisse (UE)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: Alter (&lt; 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)</p> <p>b: Alter (&lt;75 Jahre, ≥ 75 Jahre)</p> <p>c: Geschlecht (männlich, weiblich)</p> <p>d: Region (Vereinigte Staaten, Westeuropa, Sonstige)</p> <p>e: Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder, non-Responder)</p> <p>f: ECOG PS (0, 1)</p> <p>g: Lebermetastasen (ja, nein)</p> <p>h: Primäre Tumorstelle (oberer Trakt, Andere)</p> <p>i: Vorangegangene Linien der systemischen Therapie (1–2 Linien, ≥ 3 Linien)</p>										

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor - Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Leber-metastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumor-lokalisierung <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapie-linien	Chemo-therapie gemäß Prüfarzt
----------	----------------------	----------------------	-------------------------	---------------------	---	----------------------	-------------------------------	--	--	-------------------------------

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items); EQ-5D VAS: *European Quality of Life Visual Analogue Scale*; PD-1: *Programmed cell Death-1*; PD-L1: *Programmed cell Death Ligand-1*; PFS1: *Progressionsfreies Überleben 1*; PFS2: *Progressionsfreies Überleben 2*; SOC: *System Organ Class*; PT: *Preferred Term*; UE: *Unerwünschtes Ereignis*.

*Stellen Sie anschließend in die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

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

**4.3.1.3.2.1 Interaktions-p-Wert – RCT**

Tabelle 4-90: Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin): Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie EV-301 – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
<b>Mortalität</b>										
Gesamtüberleben	0,7061	0,3583	<b>0,0134</b>	0,6921	0,5770	0,3649	0,5258	0,3498	0,3764	0,9773
<b>Morbidität</b>										
Progressionsfreies Überleben (PFS1)	0,5507	0,1191	<b>0,0295</b>	0,8695	0,2693	0,8200	0,6464	0,5155	0,8040	0,2097
Progressionsfreies Überleben (PFS2)	0,8711	0,1064	0,0800	0,9456	0,2833	0,4685	0,6663	0,7222	0,6260	0,7659
Gesamtansprechrate	0,3016	0,0509	0,5996	0,9910	0,7401	0,0533	0,1704	0,9414	0,8869	0,0898
Zeit bis zum Gesamtansprechen	0,4894	0,9606	0,2948	0,6860	0,4970	0,5623	0,0522	0,1649	0,6491	0,2283
Dauer des Ansprechens	0,1877	0,8339	<b>0,0117</b>	0,3873	0,1471	0,7477	0,1208	0,1826	0,6564	0,3148
Krankheitskontrollrate	0,0888	<b>0,0415</b>	0,7626	0,5909	0,8452	0,4912	0,3064	0,5680	0,6986	0,2524
Zeit bis zur Krankheitskontrolle	0,3979	0,5614	0,6679	0,1721	0,4831	0,6300	0,8642	0,2452	0,6269	0,1323
EORTC – Fatigue (MID ≥ 10 Punkte)	0,4016	0,0853	0,7325	0,7215	0,6000	0,3040	0,7833	0,1910	0,2189	0,9934
EORTC – Fatigue (MMRM)	0,1789	0,8299	0,6702	<b>0,0079</b>	0,9763	<b>0,0292</b>	0,2559	0,9571	0,4289	0,0813

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
EORTC – Übelkeit und Erbrechen (MID ≥ 10 Punkte)	0,4436	0,7461	0,2852	0,7783	0,6852	0,4004	0,7450	0,9309	0,2603	0,0777
EORTC – Übelkeit und Erbrechen (MMRM)	0,3314	0,1800	0,6126	0,4042	0,5433	0,6931	0,9459	0,1278	0,6669	0,6782
EORTC – Schmerz (MID ≥ 10 Punkte)	0,1762	0,4085	0,2966	0,5413	0,2556	0,9183	0,6061	0,1848	0,6956	0,4595
EORTC – Schmerz (MMRM)	0,1769	0,9555	0,5029	0,2292	0,7600	<b>0,0206</b>	0,3603	0,6246	0,5038	0,6415
EORTC – Atemnot (MID ≥ 10 Punkte)	0,2721	0,9538	0,4897	0,2039	0,1342	0,1972	0,7422	0,2160	0,8475	0,2080
EORTC – Atemnot (MMRM)	0,2042	0,8446	0,2869	0,5999	0,7500	0,3440	0,5970	0,3006	0,6859	0,2307
EORTC – Schlaflosigkeit (MID ≥ 10 Punkte)	0,0595	0,0537	0,3017	<b>0,0135</b>	0,0585	0,4450	0,0592	0,3836	0,7207	0,1473
EORTC – Schlaflosigkeit (MMRM)	0,3012	0,6980	0,6662	<b>0,0139</b>	<b>0,0312</b>	0,3904	0,6256	0,3053	0,6394	<b>0,0272</b>
EORTC – Appetitverlust (MID ≥ 10 Punkte)	0,7786	0,5549	<b>0,0219</b>	0,3122	0,9399	0,9421	0,4523	0,1740	0,2700	0,0669
EORTC – Appetitverlust (MMRM)	0,3678	0,8760	0,1355	<b>0,0107</b>	0,6637	0,3736	0,4605	0,9749	0,2333	<b>0,0063</b>

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
EORTC – Obstipation (MID ≥ 10 Punkte)	0,7864	0,5843	0,5539	0,1456	0,0801	0,9945	0,2230	0,2689	0,8922	0,2942
EORTC – Obstipation (MMRM)	0,5475	0,3288	0,0950	<b>0,0300</b>	0,8225	0,2733	<b>0,0156</b>	0,1447	0,7622	<b>0,0031</b>
EORTC – Diarrhö (MID ≥ 10 Punkte)	0,9696	0,5056	0,4287	<b>0,0031</b>	0,0876	0,1909	0,7104	0,6298	0,5998	<b>0,0002</b>
EORTC – Diarrhö (MMRM)	0,7461	0,8473	0,3177	0,6888	0,4438	0,7428	0,4134	0,0706	0,8073	<b>0,0003</b>
EORTC – Finanzielle Schwierigkeiten (MID ≥ 10 Punkte)	0,1563	0,4810	0,8639	0,9279	0,0566	0,5001	<b>0,0111</b>	0,5520	0,2058	0,1622
EORTC – Finanzielle Schwierigkeiten (MMRM)	0,3010	0,8418	0,5425	0,9166	0,2694	0,9134	0,3785	0,1882	0,4989	0,4168
EQ-5D VAS (MID ≥ 7 mm)	0,4477	0,5459	0,6794	0,3731	0,3177	0,1546	0,9785	0,8115	0,7432	0,6171
EQ-5D VAS (MID ≥ 10 mm)	0,5758	0,7186	0,8362	0,6782	0,5713	0,3835	0,8891	0,8752	0,9516	0,7507
EQ-5D VAS (MMRM)	0,1736	0,2433	0,7485	0,2236	0,9618	<b>0,0045</b>	0,5700	0,9123	0,4775	0,7665
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>										
EORTC – Globaler Gesundheitsstatus (MID ≥ 10 Punkte)	<b>0,0206</b>	0,8530	0,4795	0,3141	0,5798	0,8790	0,2708	0,2528	0,4612	0,8463

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
EORTC – Globaler Gesundheitsstatus (MMRM)	0,2378	0,7964	0,5460	0,3033	0,8618	<b>0,0322</b>	0,1071	0,7111	0,5989	0,4602
EORTC – Körperliche Funktion (MID ≥ 10 Punkte)	0,6291	0,8464	0,4011	0,6030	0,9847	0,9502	0,4333	0,7000	0,1669	<b>0,0427</b>
EORTC – Körperliche Funktion (MMRM)	0,0566	0,3085	0,2954	0,3825	0,6663	<b>0,0210</b>	0,0735	0,8332	<b>0,0388</b>	0,4435
EORTC – Rollenfunktion (MID ≥ 10 Punkte)	0,5408	<b>0,0149</b>	0,0860	0,8435	0,6234	0,2509	0,2012	0,2232	0,4058	0,5832
EORTC – Rollenfunktion (MMRM)	0,0811	0,9132	0,2303	<b>0,0248</b>	0,8097	0,1628	0,1589	0,5211	0,3413	0,1342
EORTC – Emotionale Funktion (MID ≥ 10 Punkte)	0,0805	0,4084	0,7525	0,4514	0,2208	0,3093	0,1347	0,4030	0,6793	0,3461
EORTC – Emotionale Funktion (MMRM)	0,8644	0,2252	0,4939	0,0612	0,0916	0,1426	0,4897	0,2313	0,6683	<b>0,0155</b>
EORTC – Kognitive Funktion (MID ≥ 10 Punkte)	0,5848	0,3731	0,3176	0,8343	<b>0,0238</b>	0,5379	0,8399	0,6117	0,5056	<b>0,0308</b>
EORTC – Kognitive Funktion (MMRM)	0,5723	0,0895	0,4061	0,0605	0,1987	<b>0,0158</b>	0,6908	0,8565	0,7339	0,2466
EORTC – Soziale Funktion (MID ≥ 10 Punkte)	0,3458	0,8378	0,2653	0,2990	0,8999	0,0570	0,5407	0,1974	0,6778	0,1490

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
EORTC – Soziale Funktion (MMRM)	0,3543	0,3039	0,3588	<b>0,0209</b>	0,3380	<b>0,0004</b>	0,7986	0,5436	0,9566	0,0620
<b>Sicherheit</b>										
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>										
UE	0,5587	0,9381	0,1001	0,6813	0,4000	0,3053	0,1795	0,3133	0,5468	<b>0,0309</b>
UE – progressionsbereinigt	0,5517	0,9233	0,0691	0,7243	0,4416	0,3577	0,1927	0,4464	0,4421	<b>0,0354</b>
<i>UE nach SOC und PT</i>										
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>	0,8401	0,8204	<b>0,0153</b>	0,0500	<b>0,0466</b>	0,8862	0,3307	0,4313	0,4692	<b>0,0024</b>
Anämie (PT)	0,9658	0,7250	0,2334	<b>0,0045</b>	0,1212	0,2233	0,3082	0,1526	0,2582	<b>0,0011</b>
Febrile Neutropenie (PT)	0,9890	0,9887	<b>0,0372</b>	0,9999	0,9919	0,1908	0,6806	0,2427	0,9907	n. d.
<i>Augenerkrankungen (SOC)</i>										
Trockene Augen (PT)	0,9671	0,7592	0,1220	<b>0,0483</b>	0,3756	0,8385	0,7371	0,7363	0,1728	0,0583
Trockene Augen (PT)	0,3258	0,9899	0,7967	n. d.	0,9900	0,0920	0,9904	0,9891	0,1612	0,7637
Tränensekretion verstärkt (PT)	0,3040	0,1408	0,1932	0,1105	0,9892	0,7143	0,7143	0,8422	0,9839	<b>0,0102</b>

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
Sehen verschwommen (PT)	<b>0,0384</b>	0,1874	0,8377	0,3449	<b>0,0442</b>	0,4269	0,4881	0,0570	0,9896	n. d.
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)</b>										
Diarrhö (PT)	0,6878	0,9444	0,3438	<b>0,0236</b>	0,3999	0,4983	0,9800	0,4403	0,5061	<b>0,0046</b>
Mundtrockenheit (PT)	0,9859	0,7420	0,6009	0,8547	<b>0,0437</b>	0,8472	0,1717	0,5720	0,6246	0,1388
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>										
Schüttelfrost (PT)	0,7477	0,6486	0,5915	0,4172	0,9923	0,2818	0,3374	0,9580	0,9889	0,9407
Fatigue (PT)	0,6226	0,3638	0,2329	0,2669	0,0859	0,0612	0,7261	0,2004	0,8103	0,3306
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>										
Bindehautentzündung (PT)	0,8172	0,7879	0,9728	0,1932	0,8619	0,3343	0,9841	0,9337	0,9909	0,5921
<b>Untersuchungen (SOC)</b>										
ALT erhöht (PT)	0,6820	0,8067	0,9281	0,4734	0,8194	0,1458	0,4677	0,9868	0,8780	0,6915
Amylase erhöht (PT)	n. d.	0,9930	0,4546	n. d.	n. d.	n. d.	0,9937	n. d.	n. d.	n. d.
AST erhöht (PT)	0,6354	0,9884	0,3418	0,6830	0,7409	0,9838	0,4212	0,6347	0,7275	0,6680

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
Blutkreatinin erhöht (PT)	0,7948	0,4689	0,5202	0,8229	0,2140	0,2859	0,8775	0,3710	0,9878	0,5422
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)	0,3475	0,1026	0,4981	0,6142	0,6664	0,3688	0,0943	0,4798	<b>0,0426</b>	0,2774
Gewichtsabnahme (PT)	0,7824	0,9947	0,6545	0,5058	0,5803	0,7489	0,0716	0,7350	0,9804	<b>0,0475</b>
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	0,2343	0,5804	0,3178	0,2698	0,4632	0,5341	0,9992	0,8499	<b>0,0243</b>	0,9402
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)</b>										
	0,5735	0,5935	0,9173	0,1579	0,7628	0,7384	0,5841	0,9529	0,1135	<b>0,0003</b>
Verminderter Appetit (PT)	0,6197	0,1121	0,8867	0,1207	0,6736	0,5335	0,9474	0,9420	0,7058	<b>0,0021</b>
Hyperglykämie (PT)	0,5200	0,8433	0,2157	0,9807	0,9896	0,8842	0,4644	0,2095	0,9878	0,7958
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)</b>										
	0,1628	0,2268	0,3611	0,5516	0,7872	0,7863	0,3702	0,5778	0,5586	0,6838
Arthralgie (PT)	0,9657	0,8873	0,7338	0,4196	0,2970	0,8277	0,3293	0,1946	0,6863	0,2893
Myalgie (PT)	0,9226	0,6265	0,9861	0,1086	0,7704	0,6543	0,1839	0,1589	0,5404	0,9702

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumoralokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>	0,9230	0,5263	0,1853	0,3328	0,7227	0,7186	0,1088	0,8842	0,7495	<b>0,0001</b>
Dysgeusie (PT)	0,7420	0,7170	0,8967	0,4018	0,8723	0,8297	0,0911	0,8684	0,4947	0,2355
Periphere motorische Neuropathie (PT)	n. d.	0,9999	0,9976	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	1,0000	n. d.
Periphere sensorische Neuropathie (PT)	0,1197	0,5796	0,8793	<b>0,0216</b>	0,2711	0,1655	0,8770	0,7535	0,5696	<b>0,0020</b>
Geschmacksstörung (PT)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,9981	n. d.
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>										
Akute Nierenschäden (PT)	0,4282	0,6368	0,7472	0,7106	0,7545	0,6246	0,9135	0,7626	0,4655	0,2894
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>										
	0,8988	<b>0,0311</b>	0,4899	0,2351	0,3941	0,8572	0,7723	0,7327	0,9050	0,2799

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>	0,6692	0,6690	<b>0,0312</b>	0,3324	0,1535	0,1403	0,5024	0,8551	0,2667	<b>0,0021</b>
Blase (PT)	n. d.	0,9995	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,9994	n. d.	n. d.
Medikamentenausschlag (PT)	0,9879	0,2378	0,7928	0,9421	0,6000	0,8823	0,4214	0,6190	<b>0,0079</b>	0,8919
Trockene Haut (PT)	0,2360	0,5095	0,4372	0,1278	0,9870	0,6118	0,2772	0,7256	0,9841	0,2951
Juckreiz (PT)	0,5537	0,2494	0,2107	0,2483	0,2641	0,6975	0,9337	0,9208	0,5975	0,3116
Hautausschlag (PT)	0,4799	0,4633	0,4403	<b>0,0220</b>	0,8543	0,9958	0,3003	0,7289	0,3851	0,1553
Hautausschlag erythematös (PT)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,9933	n. d.	0,9946	n. d.	n. d.	n. d.
Hautausschlag makulo-papulös (PT)	0,8500	0,5384	<b>0,0213</b>	0,9875	0,9835	0,4319	0,8933	0,8564	0,9849	0,5630
Hyperpigmentierung der Haut (PT)	0,9910	0,9891	0,9907	0,9999	1,0000	0,9917	0,9927	0,9908	0,9920	n. d.
<b>Nicht schwere UE (CTCAE Grad &lt; 3)</b>										
Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)	0,7559	0,7794	0,0674	0,8348	0,7245	0,4845	0,5923	0,3660	0,4907	0,1844
Nicht schwere UE - progressionsbereinigt	0,7632	0,8208	0,0523	0,8312	0,7259	0,4962	0,5566	0,3838	0,5070	0,2166

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
<b>Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE</b>										
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	0,2100	<b>0,0131</b>	0,4335	0,0640	0,6085	0,8720	0,1480	0,2264	0,3439	<b>0,0019</b>
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – progressionsbereinigt	0,3086	<b>0,0128</b>	0,3632	0,1020	0,4229	0,8612	0,2475	0,2516	0,4033	<b>0,0020</b>
<b>Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT</b>										
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>	<b>0,0466</b>	0,1053	0,2730	0,3530	0,4648	0,7861	0,4083	<b>0,0294</b>	0,8049	0,0740
Anämie (PT)	0,1394	0,3163	0,6641	0,0611	0,1484	0,7976	0,1474	<b>0,0169</b>	0,3355	<b>0,0140</b>
Febrile Neutropenie (PT)	0,9890	0,9887	<b>0,0372</b>	0,9999	0,9919	0,1908	0,6806	0,2427	0,9907	n. d.
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>	0,7027	<b>0,0223</b>	0,5832	0,6144	0,5220	0,4415	0,8094	0,9177	0,6032	0,3006
<b>Untersuchungen (SOC)</b>										
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)	0,3225	0,3056	0,3770	0,4844	0,5952	<b>0,0470</b>	0,0569	0,6381	0,0915	<b>0,0300</b>
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	0,9880	0,4162	0,6152	0,9075	0,4115	0,7533	0,9902	0,5623	0,0693	0,6751

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>	0,9875	0,9892	0,9862	0,9998	0,9854	0,9843	0,9879	0,9824	0,9842	0,9998
Hautausschlag makulo-papulös (PT)	1,0000	0,9999	1,0000	1,0000	0,9996	1,0000	0,9998	0,9998	0,9973	1,0000
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)</b>										
	0,3909	0,9447	0,4829	0,6203	0,4930	0,2755	0,7597	0,6817	0,2761	<b>0,0078</b>
Hyperglykämie (PT)	0,2277	0,7066	0,9921	0,9452	0,9886	0,9886	0,9905	0,5824	0,9915	0,9921
<b>SUE</b>										
SUE	0,2947	0,3626	0,2266	<b>0,0487</b>	0,1815	0,1621	0,9389	0,4953	0,8391	<b>0,0149</b>
SUE – progressionsbereinigt	0,3675	0,2370	0,2915	<b>0,0285</b>	0,2620	0,2493	0,7577	0,7043	0,8373	<b>0,0037</b>
<b>SUE nach SOC und PT</b>										
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>	0,5331	0,5625	0,2773	0,9221	0,7781	0,1296	0,9489	0,4587	0,7933	0,5827
Febrile Neutropenie (PT)	0,9890	0,9887	<b>0,0372</b>	0,9999	0,9919	0,1908	0,6806	0,2427	0,9907	n. d.

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>										
Akute Nierenverletzung (PT)	0,6835	0,8702	0,9891	0,8199	0,7494	0,9868	0,5319	0,8425	0,5312	0,3765
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>										
	n. d.	0,9933	0,9935	n. d.	0,9909	n. d.	n. d.	0,9920	0,9929	n. d.
<b>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</b>										
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	0,3848	0,2223	0,4551	0,0544	0,9942	0,2361	0,0685	0,7629	0,9886	0,5309
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>										
Hyperglykämie	0,8181	0,4998	0,3036	0,9823	0,5216	0,8969	0,3775	0,1955	0,9860	0,4295
Infusionsbedingte Reaktion	0,6279	0,9865	0,4002	0,1878	0,8860	0,0771	0,4120	0,5356	0,7587	0,3510
Periphere Neuropathie	0,5374	0,8232	0,1091	<b>0,0217</b>	0,6540	0,9778	0,4298	0,9817	0,5234	<b>&lt; 0,0001</b>
Augenerkrankungen	0,3749	0,7531	0,5878	<b>0,0037</b>	0,5646	0,4751	0,7671	0,8913	0,4111	<b>0,0150</b>
Hautreaktionen	0,7938	0,9785	0,1015	0,7582	0,5778	0,6090	0,5765	0,5299	0,0514	0,7154

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
<i>Nicht schwere UE (CTCAE Grad &lt; 3) von besonderem Interesse</i>										
Hyperglykämie	0,7916	0,7072	0,2267	0,9962	0,9905	0,5731	0,6200	0,3328	0,9884	0,3127
Infusionsbedingte Reaktion	0,6190	0,9870	0,4327	0,2378	0,8963	0,1518	0,4702	0,7908	0,9255	0,4296
Periphere Neuropathie	0,4783	0,7862	0,0934	<b>0,0297</b>	0,7114	0,9275	0,3797	0,8649	0,5538	<b>&lt; 0,0001</b>
Augenerkrankungen	0,4150	0,8152	0,6294	<b>0,0019</b>	0,5334	0,5659	0,7233	0,8483	0,4352	<b>0,0100</b>
Hautreaktionen	0,7677	0,8450	0,2387	0,5908	0,6321	0,5492	0,5314	0,5297	0,1049	0,6383
<i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse</i>										
Hyperglykämie	0,3934	0,9138	0,9915	0,6644	0,8243	0,9878	0,9898	0,2484	0,9909	0,9911
Infusionsbedingte Reaktion	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Periphere Neuropathie	0,0829	0,8607	0,9898	<b>0,0170</b>	0,5128	0,1327	0,1044	0,2357	0,6570	0,9999
Augenerkrankungen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Hautreaktionen	0,9868	0,9889	0,3123	0,9999	0,9850	0,9837	0,9875	0,8037	0,1108	0,9999

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
<b>SUE von besonderem Interesse</b>										
Hyperglykämie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Infusionsbedingte Reaktion	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Periphere Neuropathie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Augenerkrankungen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Hautreaktionen	0,9999	0,9999	0,9999	n. d.	0,9999	n. d.	n. d.	1,0000	0,9999	n. d.
<p>Quelle: (40, 45, 49, 53, 55, 56, 61, 62, 69, 70, 77, 78, 85, 86, 93, 97)</p> <p>a: Alter (&lt; 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)</p> <p>b: Alter (&lt; 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)</p> <p>c: Geschlecht (männlich, weiblich)</p> <p>d: Region (Vereinigte Staaten, Westeuropa, Sonstige)</p> <p>e: Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder, non-Responder)</p> <p>f: ECOG PS (0, 1)</p> <p>g: Lebermetastasen (ja, nein)</p> <p>h: Primäre Tumorstelle (oberer Trakt, Andere)</p> <p>i: Vorangegangene Linien der systemischen Therapie (1–2 Linien, ≥ 3 Linien)</p> <p>Abkürzungen: ALT: Alaninaminotransferase; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items) ; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life Visual Analogue Scale</i>; n. d. nicht durchgeführt (bei &lt; 10 Patienten oder &lt; 10 Ereignissen in allen Subgruppenausprägungen wird der p-Wert gemäß Modulvorlage nicht betrachtet); MID: <i>Minimally Important Difference</i>; MMRM: <i>Mixed-Effect Model Repeat Measurement</i>; PD-1: <i>Programmed cell Death-1</i>; PD-L1: <i>Programmed cell Death Ligand-1</i>; PFS1: Progressionsfreies Überleben 1; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2; PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>										

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

Tabelle 4-91: Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin): Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie EV-301 – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
<b>Mortalität</b>										
Gesamtüberleben	0,7945	0,4051	<b>0,0063</b>	0,5733	0,2069	0,4474	0,3272	0,5114	0,7708	0,8208
<b>Morbidität</b>										
Progressionsfreies Überleben (PFS1)	0,5654	0,2749	<b>0,0426</b>	0,6031	0,1621	0,7557	0,6442	0,5834	0,8075	0,3167
Progressionsfreies Überleben (PFS2)	Es liegen keine Daten zum 2. Datenschnitt vor.									
Ansprechen										
Symptomatik – EORTC QLQ-C30										
EQ-5D VAS										
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>										
EORTC QLQ-C30	Es liegen keine Daten zum 2. Datenschnitt vor.									
<b>Sicherheit</b>										
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>										
UE	0,4073	0,9335	0,1673	0,6899	0,4902	0,2055	0,1095	0,4431	0,4378	<b>0,0289</b>
UE – progressionsbereinigt	0,4020	0,9200	0,1195	0,7337	0,5356	0,2462	0,1189	0,6024	0,3471	<b>0,0335</b>

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
<i>UE nach SOC und PT</i>										
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>	0,5103	0,7852	<b>0,0153</b>	0,0676	<b>0,0465</b>	0,9811	0,3399	0,4306	0,4831	<b>0,0010</b>
Anämie (PT)	0,6077	0,7685	0,1965	<b>0,0078</b>	0,1270	0,2025	0,3631	0,1300	0,2682	<b>0,0005</b>
Febrile Neutropenie (PT)	0,9890	0,9887	<b>0,0372</b>	0,9999	0,9919	0,1908	0,6806	0,2427	0,9907	n. d.
<i>Augenerkrankungen (SOC)</i>										
<b>Augenerkrankungen (SOC)</b>	0,8177	0,9278	0,1206	<b>0,0403</b>	0,3279	0,8808	0,5821	0,7271	0,1337	0,0501
Katarakt (PT)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Trockene Augen (PT)	0,3719	0,9890	0,7548	n. d.	0,9900	0,0837	0,9903	0,9888	0,1501	0,7644
Tränensekretion verstärkt (PT)	0,1978	0,0960	0,2788	0,0770	0,9887	0,6318	0,8568	0,8758	0,9832	<b>0,0052</b>
Sehen verschwommen (PT)	0,0648	0,2153	0,8060	0,4280	<b>0,0373</b>	0,3544	0,4265	0,0971	0,9895	n. d.
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)</i>										
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)</b>	0,7845	0,7965	0,2715	<b>0,0433</b>	0,4316	0,4810	0,9867	0,5509	0,4836	<b>0,0051</b>
Diarrhö (PT)	0,7845	0,7965	0,2715	<b>0,0433</b>	0,4316	0,4810	0,9867	0,5509	0,4836	<b>0,0051</b>
Mundtrockenheit (PT)	0,9859	0,7420	0,6012	0,8554	<b>0,0434</b>	0,8472	0,1721	0,5723	0,6272	0,1382

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>										
Schüttelfrost (PT)	0,5533	0,5239	0,6965	0,2254	0,9915	0,2119	0,2277	0,7864	0,9886	0,8455
Fatigue (PT)	0,7142	0,3263	0,1483	0,3847	0,0784	<b>0,0458</b>	0,7786	0,2440	0,6250	0,3025
Gehstörung (PT)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Fieber (PT)	0,8049	0,5355	0,3092	0,1956	0,0635	0,8171	0,1803	0,3941	0,1082	<b>0,0045</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>										
Bindehautentzündung (PT)	0,8510	0,6479	0,7740	0,1567	0,9549	0,2197	0,9371	0,8479	0,9163	0,7598
<b>Untersuchungen (SOC)</b>										
ALT erhöht (PT)	0,9765	0,8605	0,7679	0,6928	0,8377	0,1694	0,7964	0,9857	0,5815	0,8998
AST erhöht (PT)	0,3298	0,9880	0,4977	0,6128	0,2987	0,1027	0,5854	0,4978	0,8695	0,8982
Blutkreatinin erhöht (PT)	0,7527	0,1875	0,3738	0,5592	0,4614	0,1508	0,9166	0,5695	0,9871	0,3865
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)	0,3450	0,1086	0,4056	0,6219	0,4466	0,4648	0,1321	0,3080	<b>0,0404</b>	0,2462
Gewichtsabnahme (PT)	0,6840	0,8143	0,5720	0,3872	0,6351	0,8537	0,0933	0,8364	0,9800	0,0536
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	0,2784	0,5196	0,3074	0,2192	0,6344	0,5144	0,8314	0,7293	<b>0,0183</b>	0,8431

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)</b>	0,6712	0,6938	0,9403	0,1608	0,8278	0,8207	0,4897	0,9062	0,1357	<b>0,0004</b>
Verminderter Appetit (PT)	0,7818	0,1441	0,9654	0,1014	0,7611	0,7171	0,9350	0,9394	0,6066	<b>0,0034</b>
Hyperglykämie (PT)	0,5200	0,8433	0,2157	0,9807	0,9896	0,8842	0,4644	0,2095	0,9878	0,7958
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)</b>	0,2723	0,4191	0,3131	0,4245	0,4216	0,9251	0,3531	0,4451	0,6375	0,6390
Arthralgie (PT)	0,8790	0,8695	0,5494	0,2672	0,4523	0,6965	0,6183	0,2166	0,5979	0,1100
Myalgie (PT)	0,9441	0,5918	0,9858	0,0664	0,6983	0,7698	0,1727	0,0918	0,5966	0,9170
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>	0,9864	0,5417	0,1868	0,2402	0,5946	0,6923	0,1104	0,8731	0,9079	<b>0,0001</b>
Dysgeusie (PT)	0,5357	0,7756	0,8383	0,2500	0,9042	0,7165	0,1423	0,7701	0,5355	0,1799
Periphere motorische Neuropathie (PT)	n. d.	0,9998	0,9998	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,9999	n. d.
Periphere sensomotorische Neuropathie (PT)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
Periphere sensorische Neuropathie (PT)	0,1067	0,5518	0,8753	<b>0,0101</b>	0,1901	0,1760	0,8879	0,7251	0,7683	<b>0,0020</b>
Geschmacksstörung (PT)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<b>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>										
Depression (PT)	n. d.	0,9995	0,9928	n. d.	0,9945	n. d.	0,1736	0,3980	0,9996	n. d.
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>										
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	0,6672	0,9060	0,5672	0,6068	0,6032	0,4458	0,6047	0,9479	0,2670	0,5650
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>										
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	0,8285	<b>0,0329</b>	0,6997	0,1656	0,3543	0,7666	0,6951	0,9128	0,7684	0,2470

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>	0,4054	0,6918	<b>0,0448</b>	0,3990	0,2797	0,1244	0,5855	0,8749	0,2362	<b>0,0037</b>
Blase (PT)	n. d.	0,9995	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,9994	n. d.	n. d.
Medikamentenausschlag (PT)	0,7359	0,3812	0,4614	0,9982	0,5267	0,5631	0,3392	0,5614	<b>0,0208</b>	0,6601
Trockene Haut (PT)	0,5304	0,7889	0,7241	0,3060	0,9861	0,9518	0,4002	0,4070	0,9832	0,3457
Juckreiz (PT)	0,3645	0,3790	0,1634	0,2997	0,2184	0,6936	0,9119	0,9999	0,6982	0,3842
Hautausschlag (PT)	0,6763	0,3229	0,0967	<b>0,0356</b>	0,8848	0,9212	0,4957	0,5613	0,2576	0,1196
Hautausschlag erythematös (PT)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,9933	n. d.	0,9946	n. d.	n. d.	n. d.
Hautausschlag makulo-papulös (PT)	0,5451	0,3197	<b>0,0076</b>	0,8007	0,9878	0,4171	0,8631	0,6975	0,9839	0,4217
Hyperpigmentierung der Haut (PT)	0,9898	0,6454	0,4674	0,8103	0,9938	0,9897	0,9919	0,9895	0,9906	0,9492

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
<i>Nicht schwere UE (CTCAE Grad &lt; 3)</i>										
Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)	0,5782	0,7834	0,1203	0,8344	0,9170	0,3468	0,4435	0,5059	0,3246	0,1688
Nicht schwere UE - progressionsbereinigt	0,5849	0,8269	0,0952	0,8294	0,9165	0,3569	0,4132	0,5270	0,3373	0,1988
<i>Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE</i>										
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	0,2950	<b>0,0269</b>	0,5299	0,0571	0,4875	0,8953	0,1893	0,2846	0,4629	<b>0,0015</b>
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – progressionsbereinigt	0,4235	<b>0,0270</b>	0,4545	0,0914	0,3164	0,8960	0,3128	0,3202	0,5483	<b>0,0016</b>
<i>Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT</i>										
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>	<b>0,0421</b>	0,1109	0,2545	0,3837	0,4549	0,7514	0,3806	<b>0,0260</b>	0,8186	0,0686
Anämie (PT)	0,1230	0,3314	0,6108	0,0719	0,1556	0,6820	0,1319	<b>0,0138</b>	0,3551	<b>0,0122</b>
Febrile Neutropenie (PT)	0,9890	0,9887	<b>0,0372</b>	0,9999	0,9919	0,1908	0,6806	0,2427	0,9907	n. d.
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</i>										
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>	0,8556	0,0595	0,6147	0,6573	0,8115	0,7283	0,5699	0,7433	0,7323	0,2025
Bakterielle Harnwegsinfektion (PT)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
<b>Untersuchungen (SOC)</b>	0,3357	0,7094	0,9154	0,5761	0,2543	0,0531	<b>0,0493</b>	0,8865	<b>0,0292</b>	0,0556
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)	0,3766	0,3287	0,4039	0,5300	0,5326	0,0537	0,0745	0,5266	0,0758	<b>0,0344</b>
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	0,9879	0,3909	0,6633	0,8869	0,3870	0,6689	0,9896	0,6067	0,0623	0,6517
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>	0,6202	0,6218	<b>0,0349</b>	0,9094	0,9876	0,7561	0,9501	0,3416	0,4328	0,3959
Medikamentenausschlag (PT)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Hautausschlag makulo-papulös (PT)	0,9903	0,9906	0,9903	0,9999	0,9917	0,9890	0,9881	0,9907	0,9991	0,9999
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)</b>	0,4276	0,8501	0,3350	0,4419	0,4007	0,2784	0,5628	0,8728	0,3436	<b>0,0078</b>
Hyperglykämie (PT)	0,0638	0,9231	0,9914	0,9910	0,9919	0,8407	0,9899	0,2513	0,9909	0,8017

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>	0,2594	0,7255	0,4166	0,5924	0,4471	0,8927	0,6139	0,9530	0,8798	0,3890
<b>SUE</b>										
SUE	0,3624	0,4369	0,2329	<b>0,0418</b>	0,1467	0,1634	0,9839	0,7700	0,9757	<b>0,0056</b>
SUE – progressionsbereinigt	0,5053	0,3124	0,3139	<b>0,0274</b>	0,2040	0,2670	0,7564	0,9332	0,9564	<b>0,0016</b>
<b>SUE nach SOC und PT</b>										
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>	0,5331	0,5625	0,2773	0,9221	0,7781	0,1296	0,9489	0,4587	0,7933	0,5827
Febrile Neutropenie (PT)	0,9890	0,9887	<b>0,0372</b>	0,9999	0,9919	0,1908	0,6806	0,2427	0,9907	n. d.
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>										
Bakterielle Harnwegsinfektion (PT)	0,9906	0,9402	0,1571	n. d.	0,9928	0,9808	n. d.	0,5508	0,7199	0,5209
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>	n. d.	0,9933	0,9935	n. d.	0,9909	n. d.	n. d.	0,9920	0,9929	n. d.
<b>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</b>										
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	0,1992	0,1677	0,3745	0,0524	0,5337	0,3320	0,0520	0,9349	0,9515	0,3014
<b><i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i></b>										
Hyperglykämie	0,9190	0,6492	0,0524	0,9981	0,3853	0,7879	0,2677	0,0741	0,9853	0,3194
Infusionsbedingte Reaktion	0,5007	0,9858	0,4520	0,2286	0,9894	0,1363	0,6155	0,9195	0,6392	0,4567
Periphere Neuropathie	0,6013	0,9002	0,1268	<b>0,0161</b>	0,4819	0,9055	0,4823	0,9747	0,6563	<b>&lt; 0,0001</b>
Augenerkrankungen	0,5792	0,9520	0,4204	<b>0,0048</b>	0,5193	0,3673	0,4755	0,9351	0,4087	<b>0,0195</b>
Hautreaktionen	0,9957	0,7874	0,1507	0,6890	0,8947	0,4242	0,3229	0,5185	0,1180	0,5146

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
<i>Nicht schwere UE (CTCAE Grad &lt; 3) von besonderem Interesse</i>										
Hyperglykämie	0,5729	0,8246	<b>0,0470</b>	0,9556	0,9898	0,5442	0,4344	0,1485	0,9876	0,1809
Infusionsbedingte Reaktion	0,5106	0,9863	0,4931	0,2668	0,9736	0,2568	0,6956	0,7874	0,8108	0,4712
Periphere Neuropathie	0,5405	0,8635	0,1093	<b>0,0223</b>	0,5309	0,8140	0,4302	0,9085	0,6899	<b>&lt; 0,0001</b>
Augenerkrankungen	0,6295	0,8867	0,4562	<b>0,0023</b>	0,4904	0,4435	0,4383	0,9745	0,4318	<b>0,0128</b>
Hautreaktionen	0,9431	0,6151	0,3205	0,8296	0,9719	0,4110	0,3091	0,5538	0,2087	0,5254
<i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse</i>										
Hyperglykämie	0,1152	0,6637	0,9909	0,8994	0,9335	0,5914	0,9893	0,1249	0,9903	0,7699
Infusionsbedingte Reaktion	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Periphere Neuropathie	0,2007	0,5542	0,3181	0,0599	0,2248	0,2282	0,2329	0,3545	0,5165	0,9999
Augenerkrankungen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Hautreaktionen	0,6149	0,6486	<b>0,0275</b>	0,4439	0,9883	0,6764	0,9845	0,2797	0,5269	0,9511

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

Endpunkt	Alter-1 <sup>a</sup>	Alter-2 <sup>b</sup>	Geschlecht <sup>c</sup>	Region <sup>d</sup>	Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung <sup>e</sup>	ECOG PS <sup>f</sup>	Lebermetastasen <sup>g</sup>	Primäre Tumorlokalisation <sup>h</sup>	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Chemotherapie gemäß Prüfarzt
<b>SUE von besonderem Interesse</b>										
Hyperglykämie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Infusionsbedingte Reaktion	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Periphere Neuropathie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Augenerkrankungen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Hautreaktionen	0,9999	0,9999	0,9999	n. d.	0,9999	n. d.	n. d.	1,0000	0,9999	n. d.

Quelle: (41, 46, 63, 64, 71, 72, 79, 80, 87, 88, 94, 98)

a: Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

b: Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)

c: Geschlecht (männlich, weiblich)

d: Region (Vereinigte Staaten, Westeuropa, Sonstige)

e: Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder, non-Responder)

f: ECOG PS (0, 1)

g: Lebermetastasen (ja, nein)

h: Primäre Tumorstelle (oberer Trakt, Andere)

i: Vorangegangene Linien der systemischen Therapie (1–2 Linien, ≥ 3 Linien)

Abkürzungen: ALT: Alaninaminotransferase; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items) ; EQ-5D VAS: *European Quality of Life Visual Analogue Scale*; n. d. nicht durchgeführt (bei < 10 Patienten oder < 10 Ereignissen in allen Subgruppenausprägungen wird der p-Wert gemäß Modulvorlage nicht betrachtet); MID: *Minimally Important Difference*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement*; PD-1: *Programmed cell Death-1*; PD-L1: *Programmed cell Death Ligand-1*; PFS1: Progressionsfreies Überleben 1; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Wie im Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, wurde bei Auftreten von Interaktions-p-Werten  $< 0,05$  neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse in die Interpretation der Gesamtergebnisse einbezogen (8).

Meta-Analysen wurden auf Ebene der Subgruppen nicht durchgeführt, da nur eine relevante Studie im Anwendungsgebiet vorlag.

### **Subgruppenmerkmal: Alter-1**

#### **1. Datenschnitt**

Für das Merkmal Alter-1 konnten insgesamt drei signifikante Effektmodifikationen bei 136 durchgeführten Subgruppentests nachgewiesen werden. Während in der Altersgruppe  $\geq 65$  Jahre das jeweilige Ergebnis der Hauptebene beobachtet werden konnte, zeigten sich bei den Patienten  $< 65$  Jahren keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt liegen folglich keine systematischen Unterschiede für das Merkmal Alter-1 vor.

#### **2. Datenschnitt**

Für das Merkmal Alter-1 konnte insgesamt eine signifikante Effektmodifikation bei 96 durchgeführten Subgruppentests nachgewiesen werden. Während in der Altersgruppe  $\geq 65$  Jahre das signifikante Ergebnis zugunsten von Enfortumab Vedotin der Hauptebene beobachtet werden konnte, zeigten sich bei den Patienten  $< 65$  Jahren keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt liegen folglich keine systematischen Unterschiede für das Merkmal Alter-1 vor.

**Subgruppenmerkmal: Alter-2****1. Datenschnitt**

Für das Merkmal Alter-2 liegen sechs signifikante Effektmodifikationen bei 136 durchgeführten Subgruppenanalysen vor. Abweichungen zur Hauptebene ergaben sich mehrheitlich für die Subgruppenausprägung  $\geq 75$  Jahre, für welche sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten. Dies kann jedoch auch mit der deutlich kleineren Subgruppengröße von 51 (Enfortumab Vedotin) bzw. 65 Patienten (Chemotherapie) im Vergleich zur Subgruppenausprägung  $< 75$  Jahre (Enfortumab Vedotin: 245 Patienten; Chemotherapie: 226 Patienten) in Zusammenhang stehen. Unter Berücksichtigung der geringen Anzahl an Effektmodifikationen und unterschiedlichen Subgruppengrößen sind keine systematischen Unterschiede anzunehmen.

**2. Datenschnitt**

Für das Merkmal Alter-2 liegen im 2. Datenschnitt drei signifikante Effektmodifikationen bei 96 durchgeführten Subgruppenanalysen vor. Bei zwei der drei Effektmodifikationen ergaben sich in beiden Subgruppenausprägungen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und spiegelten somit das Ergebnis der Hauptebene wider. Es sind keine systematischen Unterschiede anzunehmen.

**Subgruppenmerkmal: Geschlecht****1. Datenschnitt**

Für das Merkmal Geschlecht liegen zehn signifikante Effektmodifikationen bei 136 durchgeführten Subgruppenanalysen vor. Bedingt durch das höhere Erkrankungsrisiko bei Männern wurde auch in der Studie EV-301 nur ein kleinerer Anteil an Frauen eingeschlossen. Die geringe Subgruppengröße ermöglicht im Rahmen der Subgruppenanalysen keinen Nachweis auf Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zudem ist eine medizinische Rationale nicht klar erkennbar.

**2. Datenschnitt**

Für das Merkmal Geschlecht liegen elf signifikante Effektmodifikationen bei 96 durchgeführten Subgruppenanalysen vor. Bedingt durch das höhere Erkrankungsrisiko bei Männern wurde auch in der Studie EV-301 nur ein kleinerer Anteil an Frauen eingeschlossen. Die geringe Subgruppengröße ermöglicht im Rahmen der Subgruppenanalysen keinen Nachweis auf Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Zudem ist eine medizinische Rationale nicht klar erkennbar.

**Subgruppenmerkmal: Region****1. Datenschnitt**

Für das Merkmal Region konnten insgesamt zwanzig signifikante Effektmodifikationen bei 136 durchgeführten Subgruppentests nachgewiesen werden. Für die Subgruppenausprägung Westeuropa ergab sich dabei mehrheitlich kein Unterschied bzw. vereinzelt ein besseres

Ergebnis im Vergleich zur Hauptebene, sodass das Subgruppenmerkmal keinen Einfluss auf die vorliegende Nutzenbewertung hat.

## **2. Datenschnitt**

Für das Merkmal Region konnten insgesamt elf signifikante Effektmodifikationen bei 96 durchgeführten Subgruppentests nachgewiesen werden. Für die Subgruppenausprägung Westeuropa ergab sich dabei mehrheitlich kein Unterschied bzw. vereinzelt ein besseres Ergebnis im Vergleich zur Hauptebene, sodass das Subgruppenmerkmal keinen Einfluss auf die vorliegende Nutzenbewertung hat.

## **Subgruppenmerkmal: Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung**

### **1. Datenschnitt**

Für das Merkmal bestes Ansprechen auf die vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung liegen insgesamt fünf signifikante Effektmodifikationen bei 136 durchgeführten Subgruppenanalysen vor. Innerhalb der wenigen Effektmodifikationen zeigen sich keine regelhaften Unterschiede zwischen den Subgruppenausprägungen.

### **2. Datenschnitt**

Für das Merkmal bestes Ansprechen auf die vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung liegen zum 2. Datenschnitt insgesamt drei signifikante Effektmodifikationen bei 96 durchgeführten Subgruppenanalysen vor. Innerhalb der wenigen Effektmodifikationen zeigen sich keine regelhaften Unterschiede zwischen den Subgruppenausprägungen.

## **Subgruppenmerkmal: ECOG PS**

### **1. Datenschnitt**

Für das Merkmal ECOG PS ergaben sich insgesamt acht signifikante Effektmodifikationen bei 136 durchgeführten Subgruppenanalysen. Die Interaktionen bezogen sich fast ausschließlich auf die MMRM-Analysen der Symptomatik sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die beobachteten Effekte innerhalb der Subgruppen waren überwiegend nicht von klinischer Relevanz, sodass sich keine systematischen Unterschiede anhand des ECOG PS ergeben.

### **2. Datenschnitt**

Für das Merkmal ECOG PS ergab sich zum 2. Datenschnitt nur eine signifikante Effektmodifikation bei 96 durchgeführten Subgruppenanalysen, sodass nicht von einer systematischen Effektmodifikation ausgegangen werden kann.

## **Subgruppenmerkmal: Lebermetastasen**

### **1. Datenschnitt**

Für das Merkmal Lebermetastasen zeigten sich nur zwei signifikante Effektmodifikationen bei 136 durchgeführten Interaktionstests, wodurch sich keine relevanten Unterschiede für die Subgruppenausprägungen „Lebermetastasen: ja“ und „Lebermetastasen: nein“ ergeben.

## **2. Datenschnitt**

Für das Merkmal Lebermetastasen zeigte im 2. Datenschnitt nur eine signifikante Effektmodifikation bei 96 durchgeführten Interaktionstests, wodurch sich keine relevanten Unterschiede für die Subgruppenausprägungen „Lebermetastasen: ja“ und „Lebermetastasen: nein“ ergeben.

### **Subgruppenmerkmal: Primäre Tumorlokalisation**

#### **1. Datenschnitt**

Auch für das Merkmal primäre Tumorlokalisation ließen sich nur zwei signifikante Effektmodifikationen bei 136 durchgeführten Interaktionstests beobachten, sodass diese Effekte als zufällig eingestuft werden können.

#### **2. Datenschnitt**

Auch zum 2. Datenschnitt liegen für das Merkmal primäre Tumorlokalisation nur zwei signifikante Effektmodifikationen bei 96 durchgeführten Interaktionstests vor, sodass sich keine abweichende Aussage im Vergleich zum 1. Datenschnitt ergibt.

### **Subgruppenmerkmal: Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien**

#### **1. Datenschnitt**

Für das Merkmal Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien liegen insgesamt vier signifikante Effektmodifikationen bei 136 durchgeführten Interaktionstests vor. Bei der geringen Anzahl an Effektmodifikationen ist nicht von systematischen Unterschieden auszugehen.

#### **2. Datenschnitt**

Für das Merkmal Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien liegen zum 2. Datenschnitt ebenfalls vier signifikante Effektmodifikationen bei 96 durchgeführten Interaktionstests vor. Bei der geringen Anzahl an Effektmodifikationen ist nicht von systematischen Unterschieden auszugehen.

### **Subgruppenmerkmal: Chemotherapie gemäß Prüfarzt**

#### **1. Datenschnitt**

Für das Merkmal Chemotherapie gemäß Prüfarzt liegen insgesamt 31 signifikante Effektmodifikationen bei 136 durchgeführten Interaktionstests vor. Die Effektmodifikationen finden sich überwiegend bei den Sicherheitsendpunkten nach Systemorganklasse oder Preferred Term und sind durch die unterschiedlichen Sicherheitsprofile der Chemotherapien im Kontrollarm bedingt. Folglich stehen diese nicht im Zusammenhang mit der Intervention Enfortumab Vedotin, wodurch eine Differenzierung nach Subgruppen nicht sachgerecht ist.

#### **2. Datenschnitt**

Für das Merkmal Chemotherapie gemäß Prüfarzt liegen zum 2. Datenschnitt insgesamt 23 signifikante Effektmodifikationen bei 96 durchgeführten Interaktionstests vor. Die

Effektmodifikationen finden sich überwiegend bei den Sicherheitsendpunkten nach SOC oder PT und sind durch die unterschiedlichen Sicherheitsprofile der Chemotherapien im Kontrollarm bedingt. Folglich stehen diese nicht im Zusammenhang mit der Intervention Enfortumab Vedotin, wodurch eine Differenzierung nach Subgruppen nicht sachgerecht ist.

**Subgruppenmerkmal: Fazit**

Im Rahmen der insgesamt 1.360 (1. Datenschnitt) bzw. 960 (2. Datenschnitt) durchgeführten Subgruppenanalysen konnten 91 (1. Datenschnitt) bzw. 60 (2. Datenschnitt) Belege für eine Interaktion beobachtet werden. Aufgrund der Vielzahl an durchgeführten Subgruppenanalysen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die signifikanten Interaktionstests auf das Problem des multiplen Testens zurückzuführen sind und es sich um Zufallseffekte ohne medizinische Rationale handelt. Weiterhin kann das Auftreten der Effektmodifikationen z. B. zum Geschlecht oder Alter durch die deutlich unterschiedlichen Subgruppengrößen bedingt sein. Die bei der Sicherheit verstärkt auftretende Interaktion hinsichtlich der Chemotherapie könnte auf die unterschiedlichen Sicherheitsprofile zurückgeführt werden. Für die übrigen Subgruppen liegt keine medizinische Rationale vor.

Insgesamt kann demnach nicht von einer relevanten Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppenausprägungen ausgegangen werden. Eine getrennte Betrachtung einzelner Subgruppen ist demnach nicht sachgerecht.

## 4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – RCT

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; *Time-to-event* Analyse) –

1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>					
<b>Geschlecht</b>					
männlich	101/238 (42,4)	14,32 [10,58; 17,25]	132/232 (56,9)	8,94 [8,05; 10,32]	0,61 [0,47; 0,80] p = 0,0002
weiblich	33/63 (52,4)	11,04 [7,95; 15,11]	35/75 (46,7)	10,68 [7,36; n. e.]	1,22 [0,76; 1,97] p = 0,5179
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0134</b>
Quelle: (40) 1. Datenschnitt: 15.07.2020 a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test. b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion. Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben.					

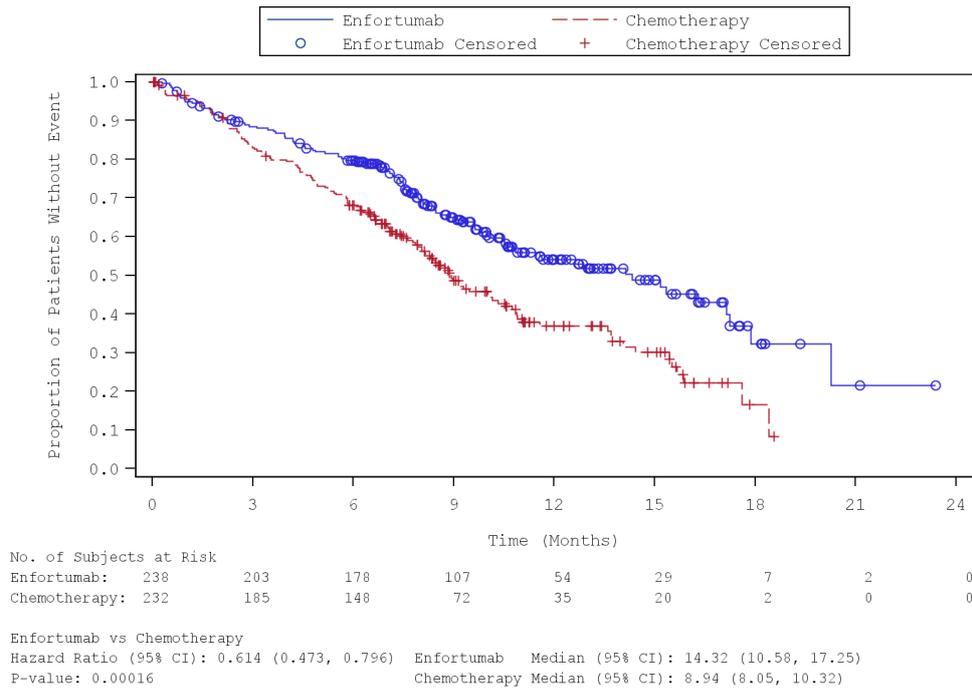


Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (43)

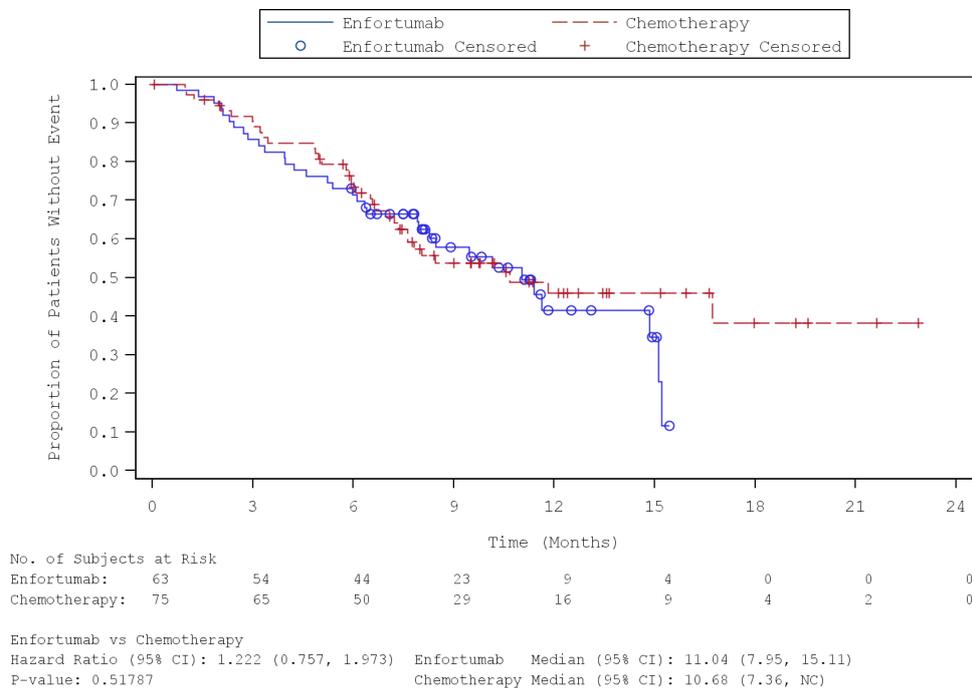


Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (43)

Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>					
<b><i>Geschlecht</i></b>					
männlich	159/238 (66,8)	13,47 [11,01;17,02]	187/232 (80,6)	8,87 [8,05; 10,02]	0,64 [0,52; 0,79] p < 0,0001
weiblich	48/63 (76,2)	11,40 [8,28; 14,92]	50/75 (66,7)	10,68 [7,62; 17,25]	1,19 [0,80; 1,78] p = 0,3667
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0063</b>
Quelle: (41)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben.					

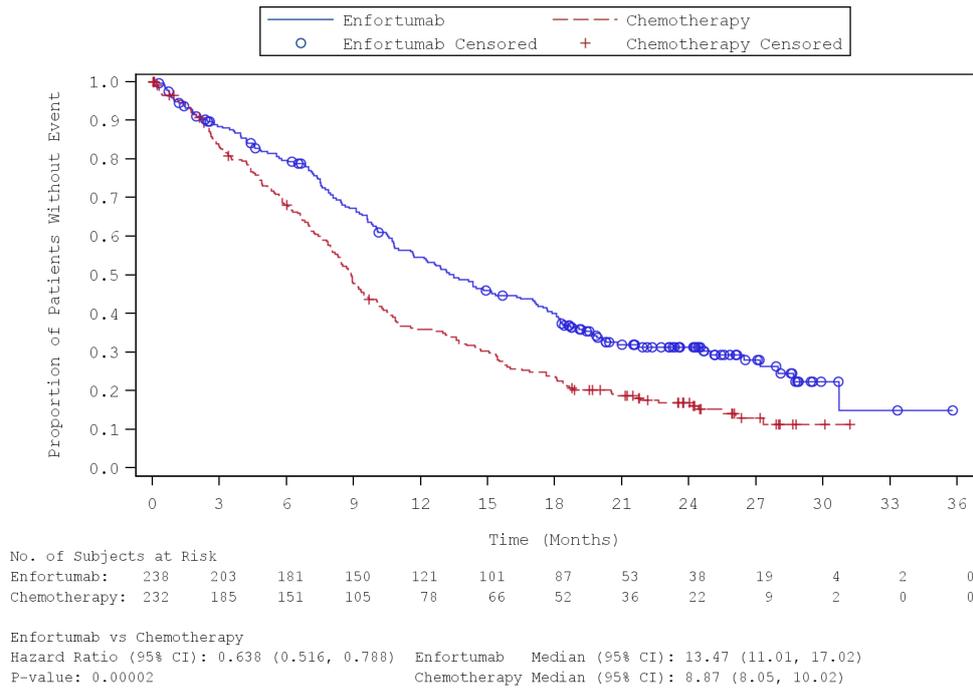


Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (44)

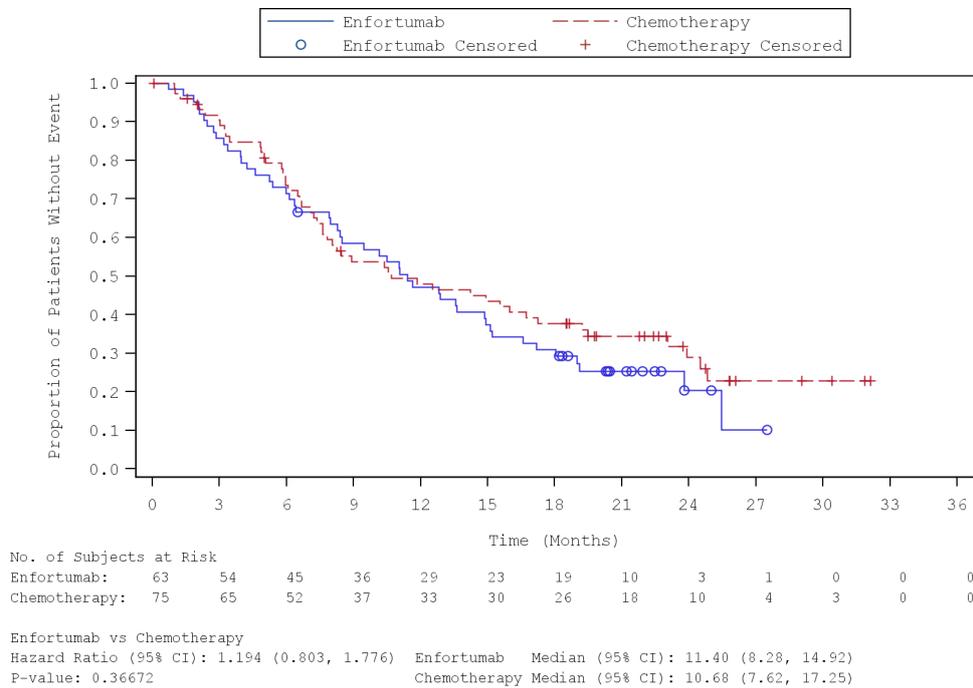


Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (44)

#### 4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ – RCT

Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS1)</b>					
<b>Geschlecht</b>					
männlich	153/238 (64,3)	5,65 [5,32; 6,77]	180/232 (77,6)	3,68 [3,42; 3,84]	0,58 [0,46; 0,71] p < 0,0001
weiblich	48/63 (76,2)	5,39 [3,75; 5,78]	51/75 (68,0)	3,84 [2,99; 5,82]	0,95 [0,64; 1,41] p = 0,9844
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0295</b>
Quelle: (45)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; PFS 1: Progressionsfreies Überleben 1.					

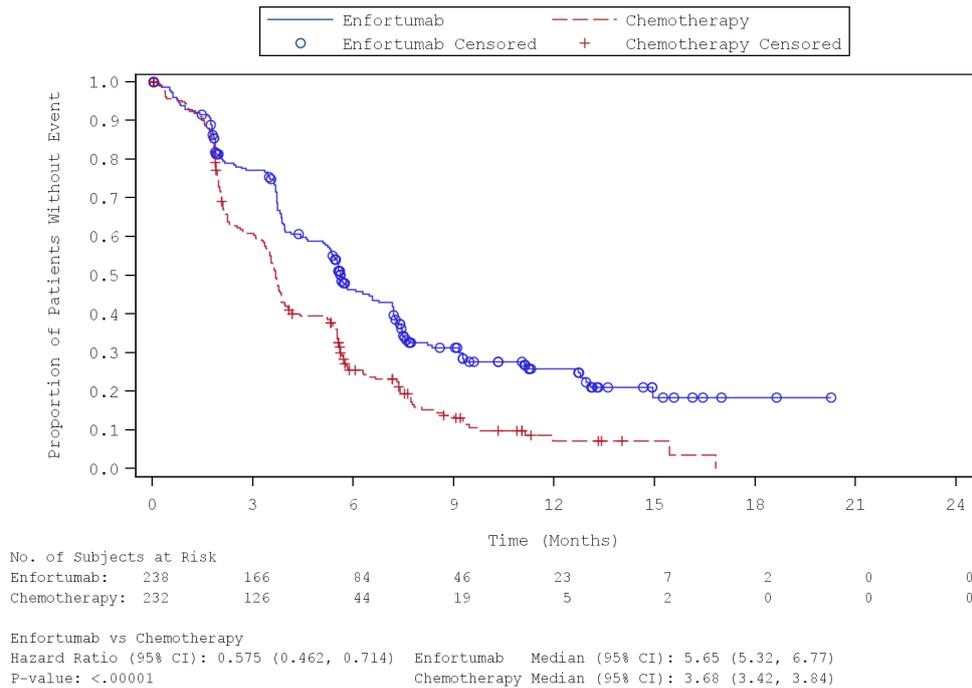


Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 1 (PFS1)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (47)

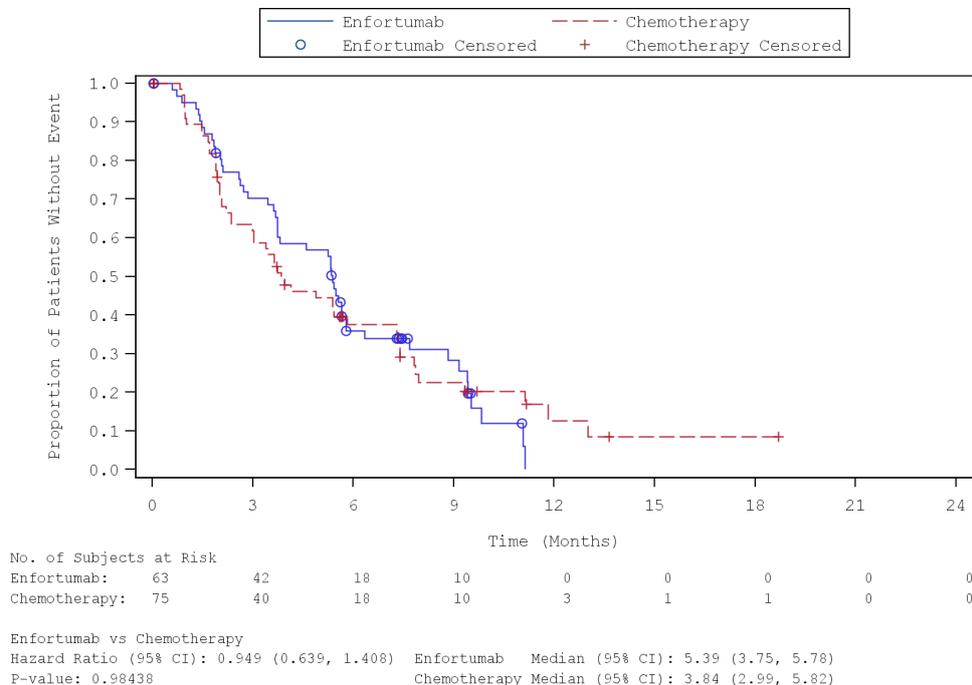


Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 1 (PFS1)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (47)

Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS1)</b>					
<b>Geschlecht</b>					
männlich	179/238 (75,2)	5,65 [5,32; 7,16]	191/232 (82,3)	3,68 [3,42; 3,84]	0,59 [0,48; 0,72] p < 0,0001
weiblich	52/63 (82,5)	5,39 [3,75; 5,78]	57/75 (76,0)	3,94 [2,99; 7,29]	0,92 [0,63; 1,34] p = 0,6312
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0426</b>
Quelle: (46)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; PFS 1: Progressionsfreies Überleben 1.					

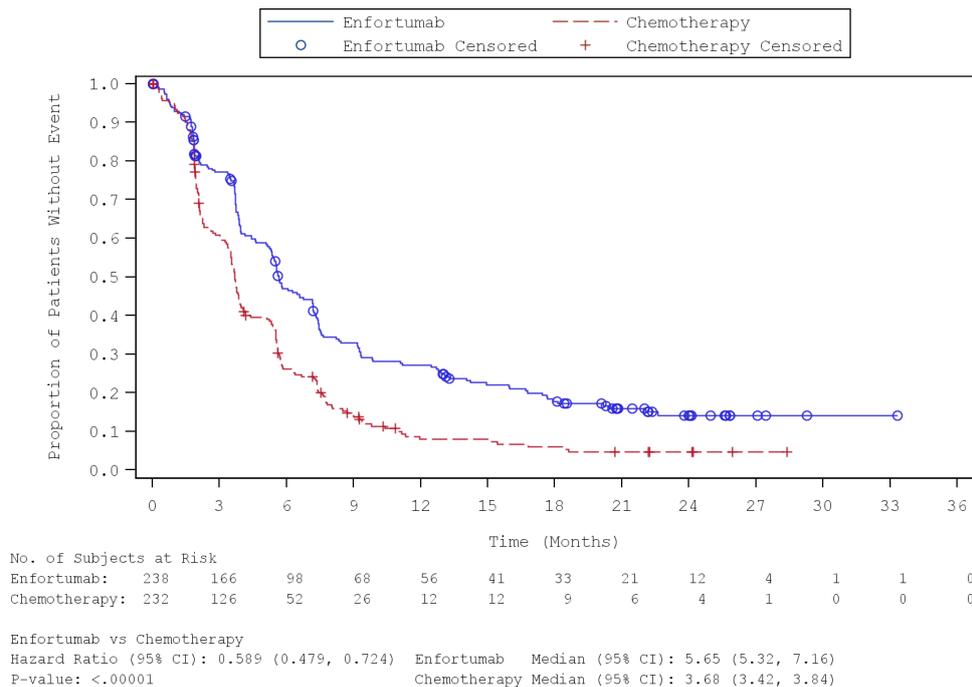


Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 1 (PFS1)“ (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (48)

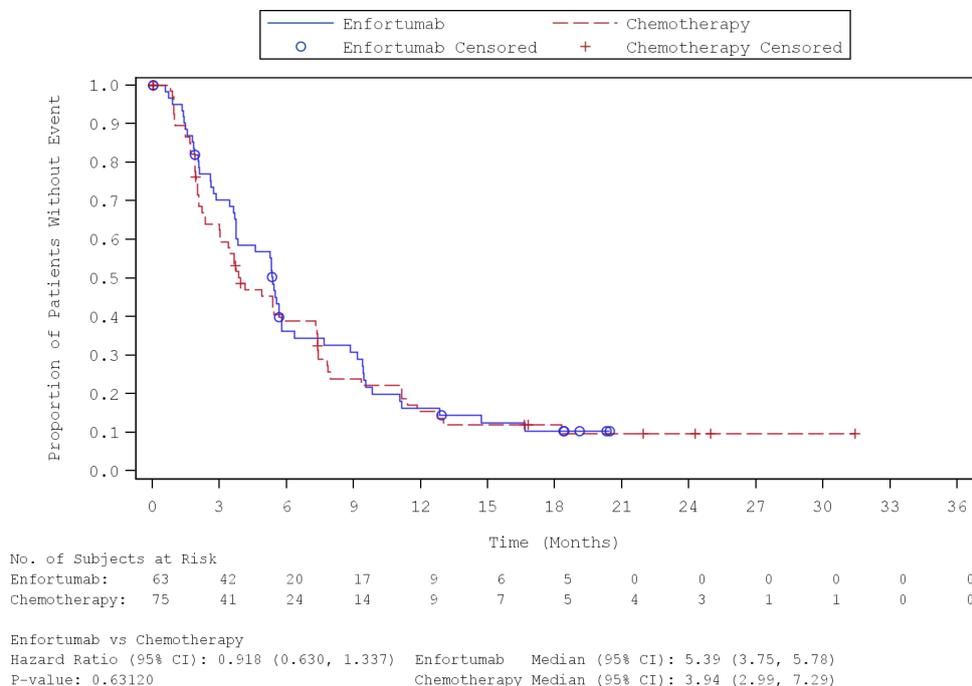


Abbildung 117: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 1 (PFS1)“ (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (48)

#### 4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ – RCT

Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RES; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Dauer des Ansprechens (DOR)</b>					
<b>Geschlecht</b>					
männlich	45/90 (50,0)	9,23 [5,59; 11,40]	22/37 (59,5)	7,59 [4,76; 9,00]	0,69 [0,41; 1,16] p = 0,1900
weiblich	18/27 (66,7)	5,95 [3,75; 7,69]	7/16 (43,8)	9,56 [5,82; n. e.]	2,59 [1,07; 6,25] p = 0,0073
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0117</b>
Quelle: (45)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.					

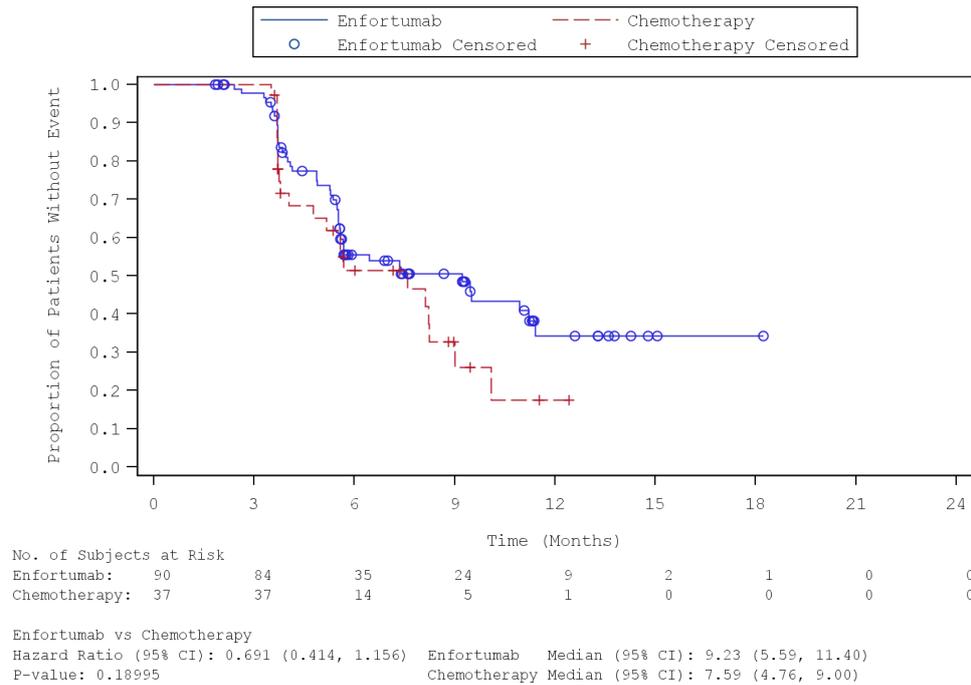


Abbildung 118: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (47)

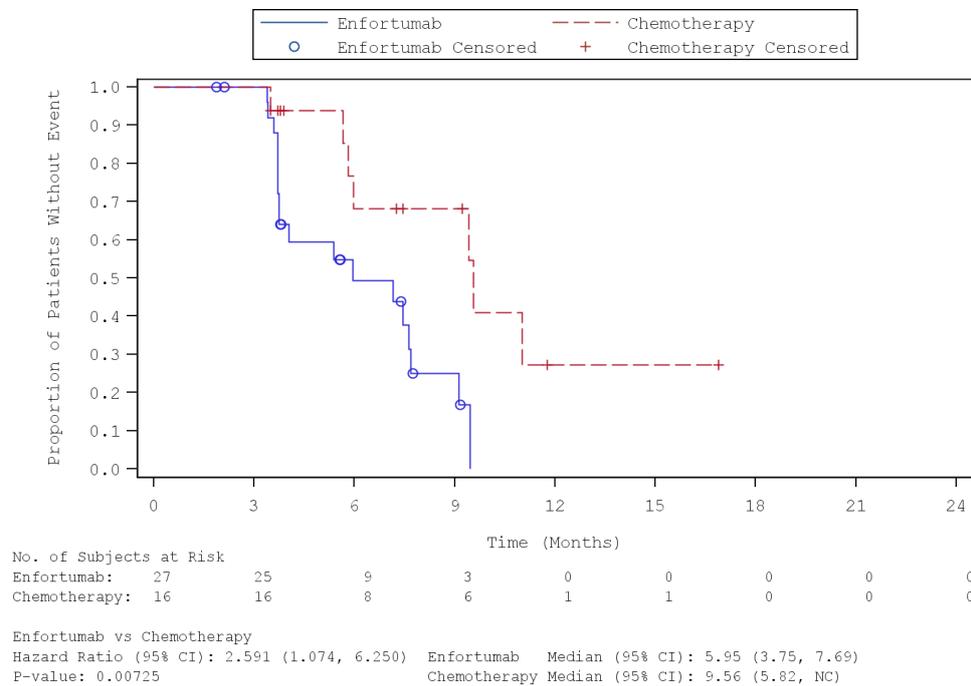


Abbildung 119: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (47)

#### 4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Krankheitskontrollrate (DCR)“ für die Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Krankheitskontrollrate (DCR)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RES; Dichotome Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin n/N (%)	Chemo-therapie n/N (%)	Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		
			OR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	ARR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Krankheitskontrollrate (DCR)</b>					
<i>Alter-2</i>					
< 75 Jahre	174/237 (73,4)	117/230 (50,9)	2,67 [1,81; 3,93] p < 0,0001	1,44 [1,24; 1,67] p < 0,0001	0,23 [0,14; 0,31] p < 0,0001
≥ 75 Jahre	33/51 (64,7)	41/66 (62,1)	1,12 [0,52; 2,39] p = 0,7737	1,04 [0,79; 1,37] p = 0,7728	0,03 [-0,15; 0,20] p = 0,7732
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0415</b>
Quelle: (45) 1. Datenschnitt: 15.07.2020 a: Adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren (Region, Lebermetastasen und ECOG PS) b: Die Subgruppenanalyse beinhaltet eine Adjustierung für die Subgruppe und die Interaktion aus Behandlung*Subgruppe Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; DCR: Krankheitskontrollrate; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; OR: <i>Odds Ratio</i> .					

**4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT**

**4.3.1.3.2.6.1 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Fatigue“ – RCT**

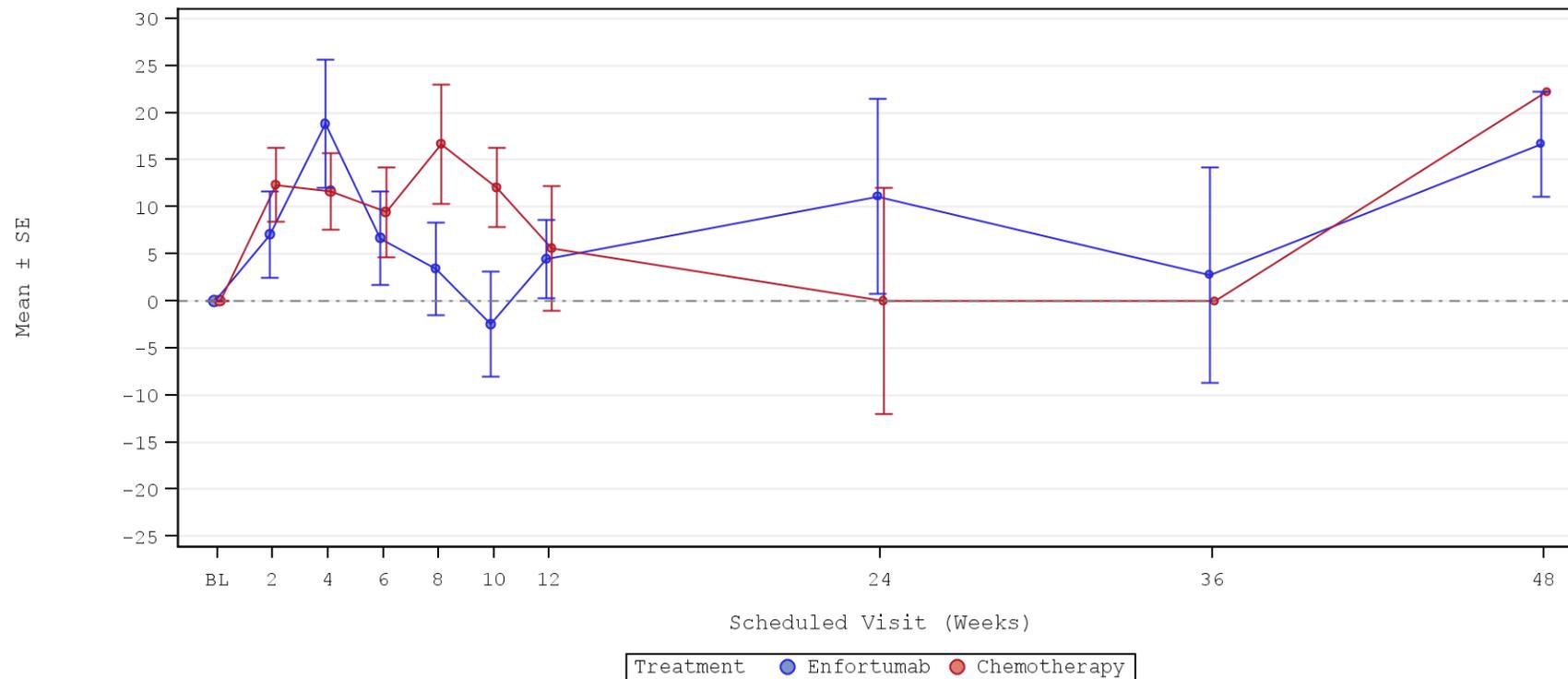
Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Fatigue“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin			Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)			Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	
	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD (95 %-KI) p-Wert	Hedges' g (95 %-KI)
<b>Fatigue</b>								
<b>Region</b>								
Vereinigte Staaten	28	31,35 (23,82)	5,53 (3,03)	24	30,09 (23,28)	11,04 (3,23)	-5,52 [-14,22; 3,19] p = 0,2135	-0,30 [-0,84; 0,24]
Westeuropa	90	34,94 (25,29)	4,19 (1,65)	70	37,46 (27,10)	14,59 (1,91)	-10,40 [-15,36; -5,44] p < 0,0001	-0,48 [-0,80; -0,17]
Sonstige	114	32,07 (23,13)	6,52 (1,45)	102	29,85 (20,62)	5,81 (1,54)	0,71 [-3,45; 4,87] p = 0,7369	0,04 [-0,23; 0,30]
<b>Interaktions-p-Wert</b>							<b>p = 0,0079</b>	–
<b>ECOG PS</b>								
0	102	23,86 (19,55)	8,43 (1,52)	92	26,57 (21,47)	7,33 (1,62)	1,10 [-3,27; 5,47] p = 0,6204	0,06 [-0,22; 0,34]
1	130	40,34 (24,75)	2,92 (1,39)	104	37,93 (24,22)	11,40 (1,56)	-8,48 [-12,58; -4,38] p < 0,0001	-0,40 [-0,66; -0,14]
<b>Interaktions-p-Wert</b>							<b>p = 0,02920</b>	–

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

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin			Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)			Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	
	N <sup>a</sup>	<i>Baseline</i> Mittelwert (SD)	<i>Delta</i> LS-Mean (SE)	N <sup>a</sup>	<i>Baseline</i> Mittelwert (SD)	<i>Delta</i> LS-Mean (SE)	LS-MD (95 %-KI) p-Wert	Hedges' g (95 %-KI)
Quelle: (53)								
Abkürzungen: LS-MD: <i>Least Square-Mean Difference</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> ).								

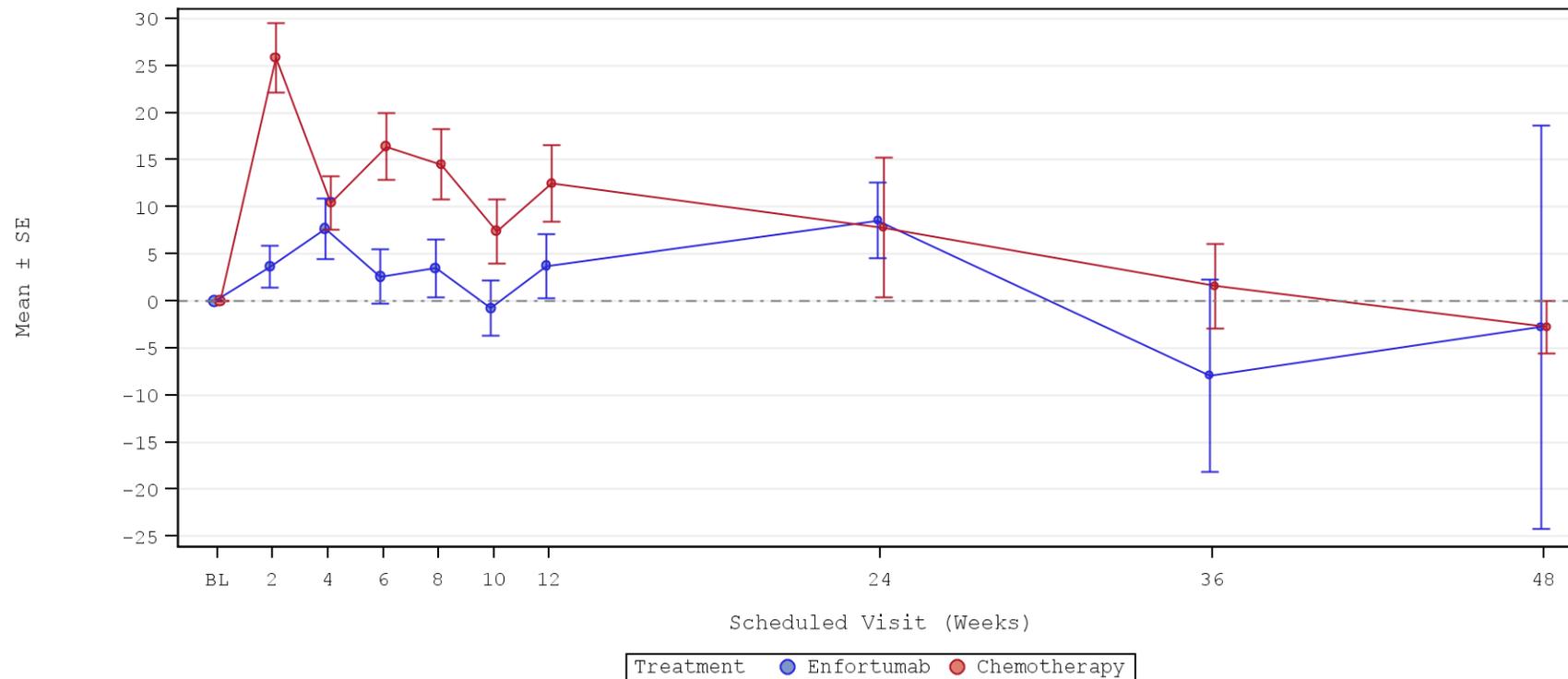
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



	Number of Patients						
Enfortumab	38	19	13	15	13	18	15
Chemotherapy	36	9	21	20	12	12	12

Abbildung 120: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „Fatigue“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (54)

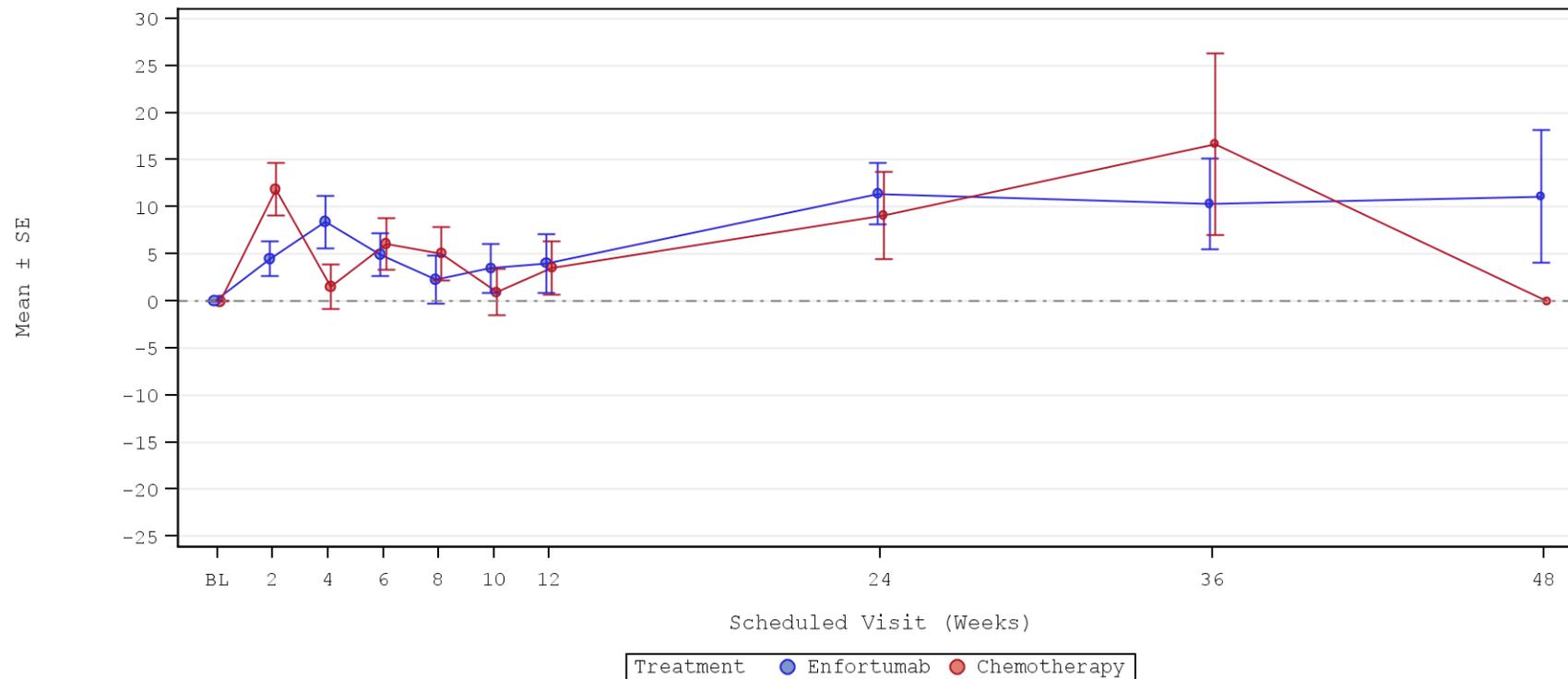
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



	Number of Patients								
Enfortumab	109	61	58	65	54	57	48		
Chemotherapy	108	43	50	42	36	39	33	13	7

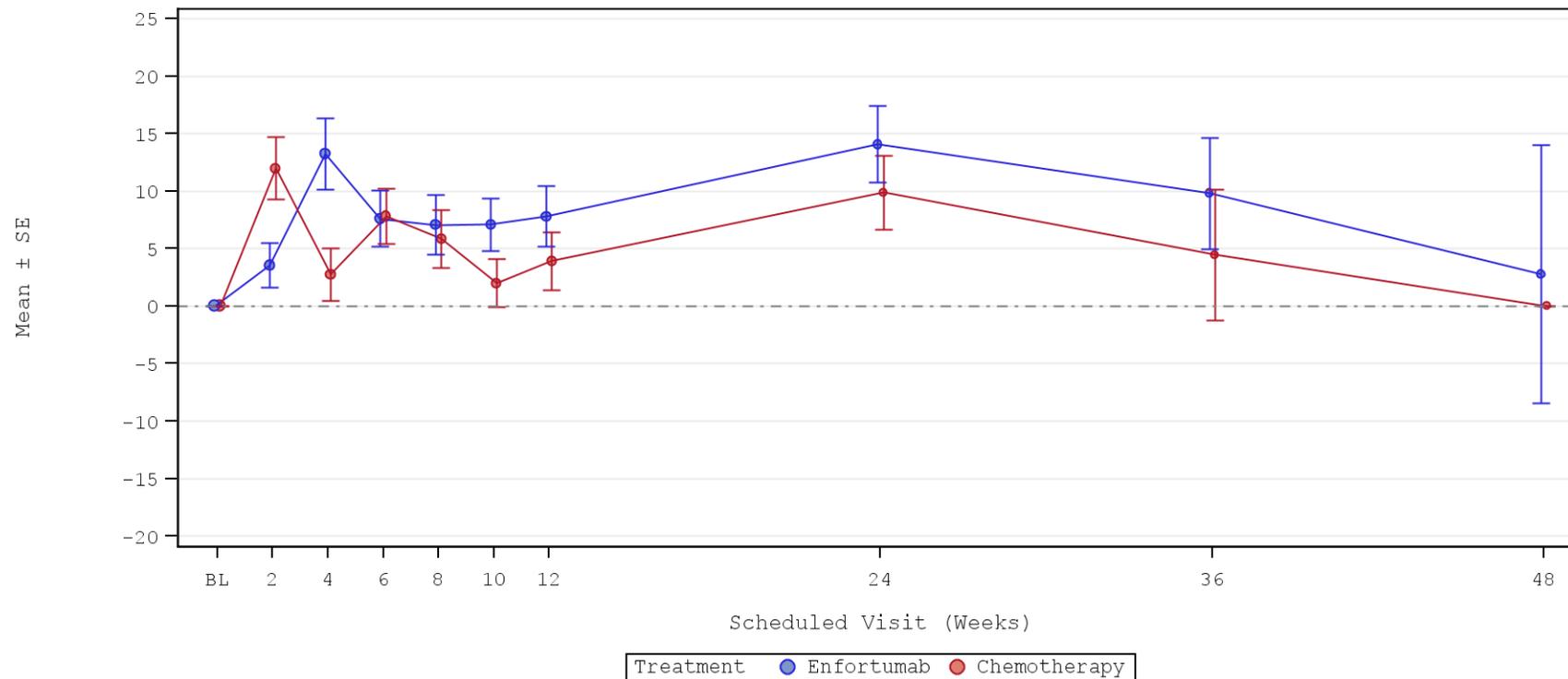
Abbildung 121: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Fatigue“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
Quelle: (54)

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



	Number of Patients							
Enfortumab	126	97	86	90	74	77	64	
Chemotherapy	128	77	81	79	64	59	57	

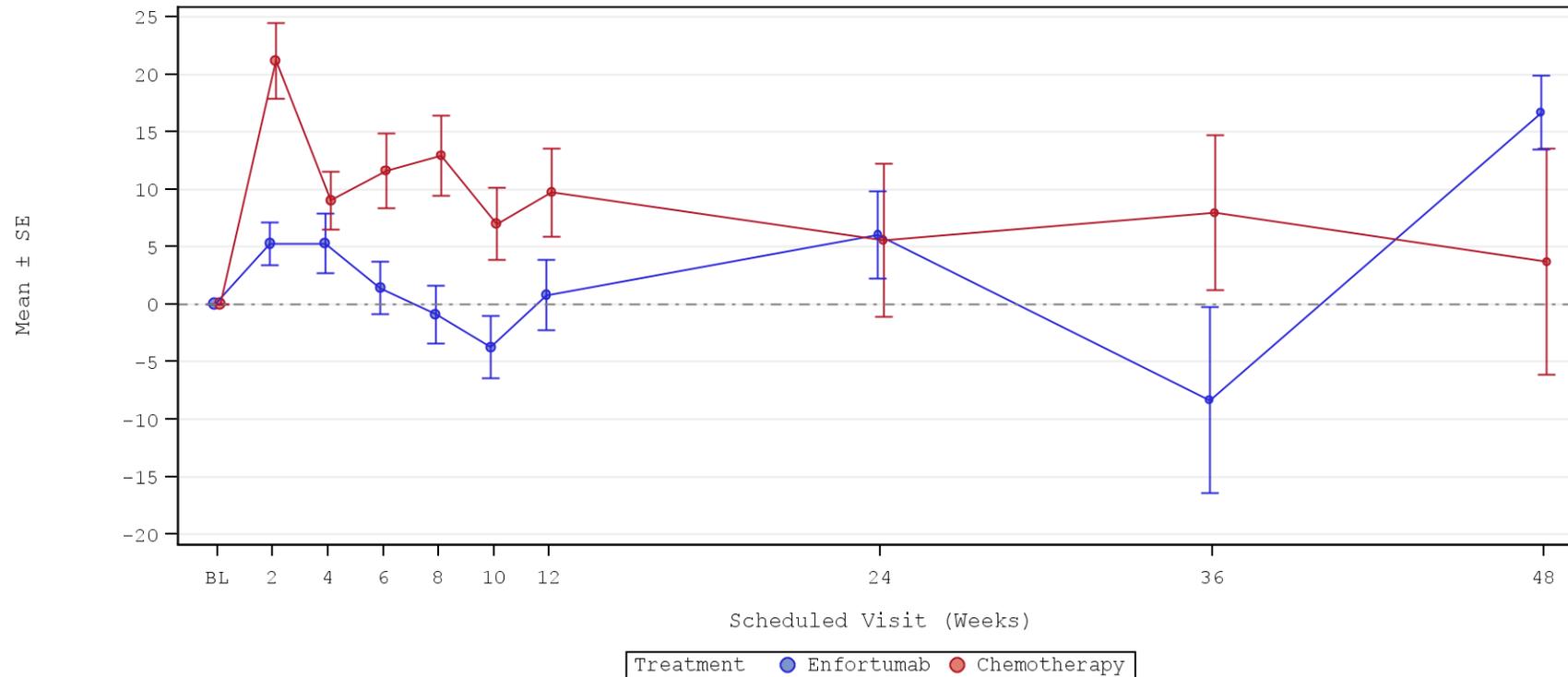
Abbildung 122: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Fatigue“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
Quelle: (54)



	Number of Patients									
Enfortumab	112	82	73	76	66	69	57	34	17	8
Chemotherapy	115	65	77	74	57	56	54	18	5	3

Abbildung 123: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „Fatigue“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
Quelle: (54)

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



	Number of Patients						
Enfortumab	161	95	84	94	75	83	70
Chemotherapy	157	64	75	67	55	54	48

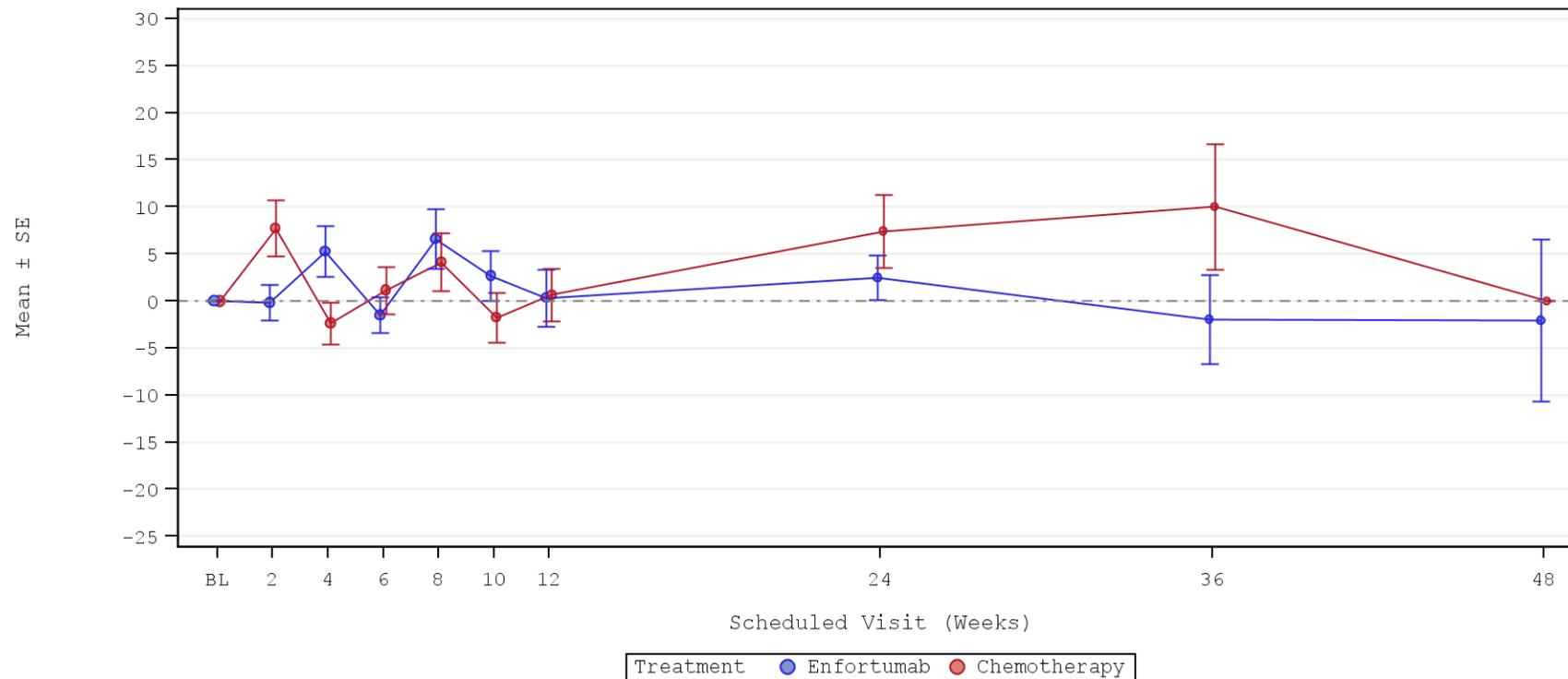
Abbildung 124: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „Fatigue“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
Quelle: (54)

**4.3.1.3.2.6.2 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schmerz“ – RCT**

Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schmerz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin			Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)			Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	
	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD (95 %-KI) p-Wert	Hedges' g (95 %-KI)
<b>Schmerz</b>								
<b>ECOG PS</b>								
0	102	20,26 (22,08)	2,58 (1,56)	92	25,72 (24,01)	2,72 (1,66)	-0,14 [-4,62; 4,34] p = 0,9511	-0,01 [-0,29; 0,27]
1	130	38,21 (27,95)	-7,39 (1,43)	104	32,05 (26,45)	5,61 (1,61)	-13,01 [-17,24; -8,78] p < 0,0001	-0,57 [-0,83; -0,31]
<b>Interaktions-p-Wert</b>							<b>p = 0,0206</b>	–
Quelle: (53) Abkürzungen: LS-MD: <i>Least Square-Mean Difference</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> ).								

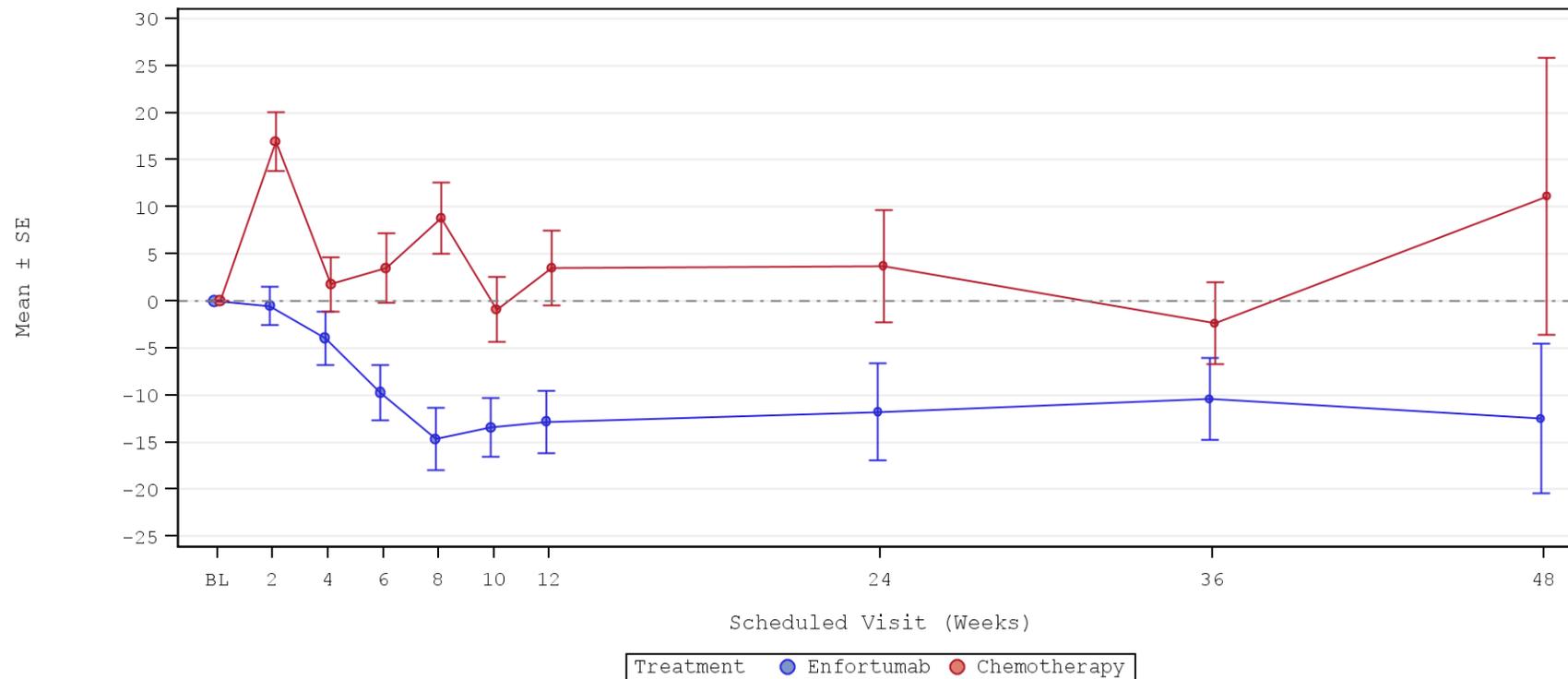
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



	Number of Patients									
Enfortumab	112	82	73	76	66	69	57	34	17	8
Chemotherapy	115	65	77	74	57	56	54	18	5	3

Abbildung 125: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „Schmerz“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (54)

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



	Number of Patients						
Enfortumab	161	95	84	94	75	83	70
Chemotherapy	157	64	75	67	55	54	48

Abbildung 126: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „Schmerz“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (54)

#### 4.3.1.3.2.6.3 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit“ für die Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung <math>\geq 10</math> Punkte)</b>					
<b>Region</b>					
Vereinigte Staaten	15/43 (34,9)	1,87 [1,05; n. e.]	17/44 (38,6)	1,74 [0,82; 7,69]	0,81 [0,40; 1,62] p = 0,6067
Westeuropa	49/126 (38,9)	2,40 [1,28; 9,07]	54/129 (41,9)	0,99 [0,39; 1,48]	0,58 [0,39; 0,85] p = 0,0059
Sonstige	75/132 (56,8)	1,05 [0,89; 2,60]	63/134 (47,0)	2,46 [1,25; 5,39]	1,24 [0,89; 1,73] p = 0,2648
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0135</b>
Quelle: (49)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.					

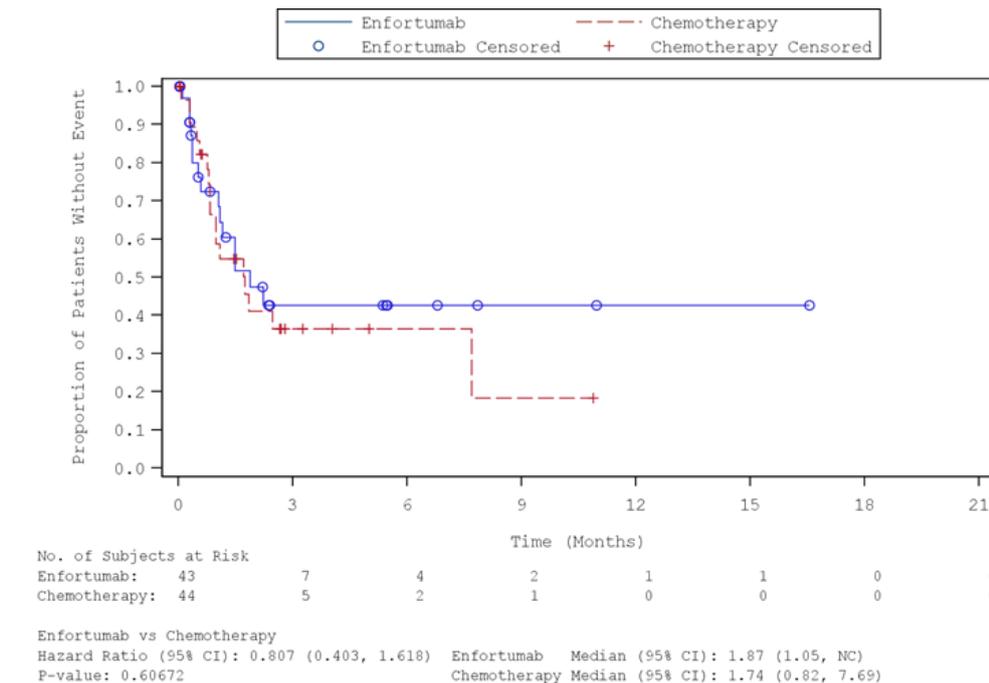


Abbildung 127: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

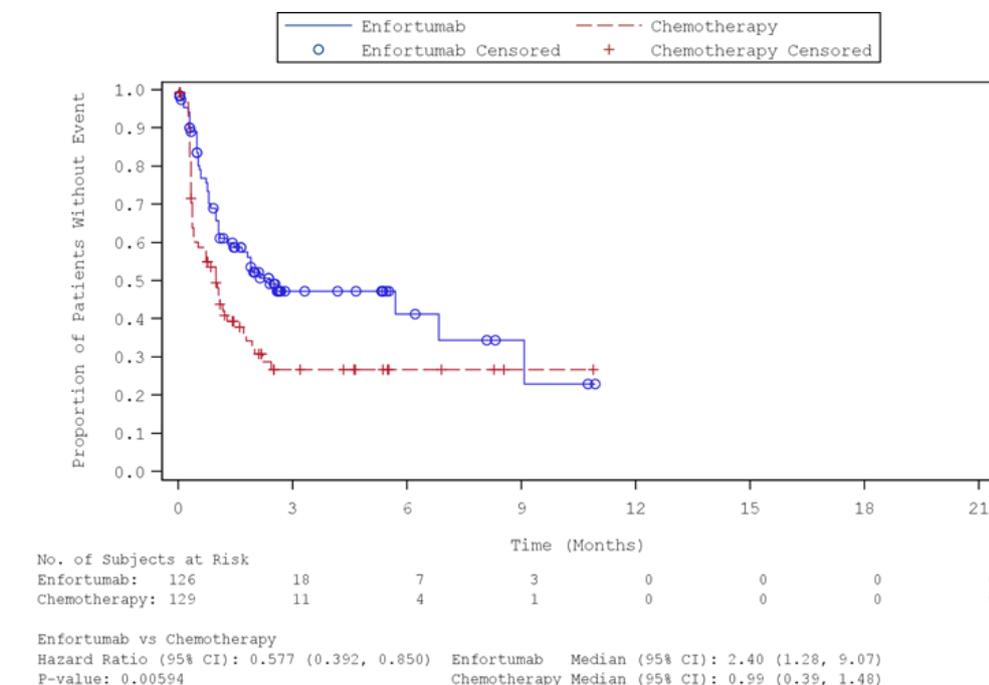


Abbildung 128: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

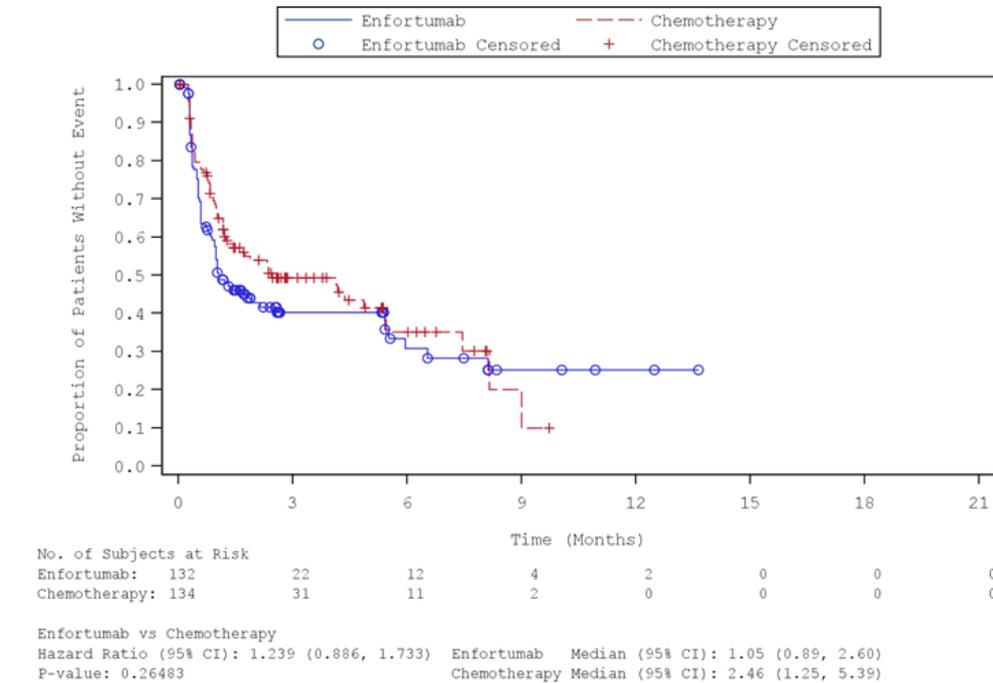


Abbildung 129: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (52)

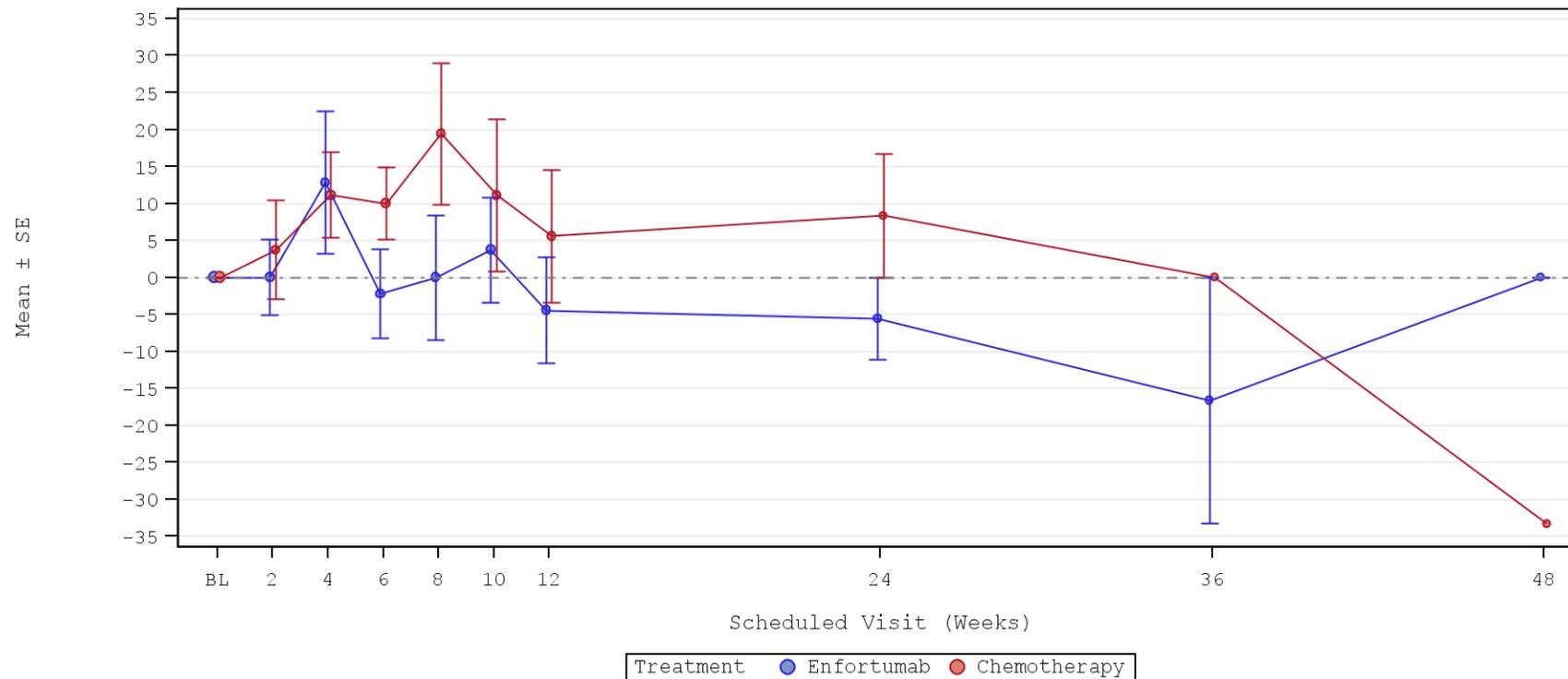
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin			Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)			Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	
	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD (95 %-KI) p-Wert	Hedges' g (95 %-KI)
<b>Schlaflosigkeit</b>								
<i>Region</i>								
Vereinigte Staaten	28	22,62 (22,32)	2,68 (3,35)	24	18,06 (21,93)	9,65 (3,55)	-6,96 [-16,56; 2,63] p = 0,1544	-0,29 [-0,83; 0,25]
Westeuropa	90	24,81 (28,07)	0,30 (1,82)	70	24,29 (28,89)	11,17 (2,11)	-10,86 [-16,35; -5,38] p = 0,0001	-0,44 [-0,76; -0,13]
Sonstige	114	25,73 (27,35)	1,71 (1,60)	102	24,18 (23,99)	-1,72 (1,70)	3,42 [-1,17; 8,02] p = 0,1434	0,15 [-0,12; 0,42]
<b>Interaktions-p-Wert</b>							<b>p = 0,0139</b>	–
<i>Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung</i>								
Responder	49	16,33 (22,69)	10,58 (2,45)	34	28,43 (26,12)	-4,42 (2,99)	15,00 [7,39; 22,60] p = 0,0001	0,65 [0,21; 1,10]
Non-Responder	156	27,78 (28,04)	-1,26 (1,41)	136	23,04 (26,14)	5,66 (1,53)	-6,92 [-11,01; -2,83] p = 0,0010	-0,29 [-0,52; -0,06]
<b>Interaktions-p-Wert</b>							<b>p = 0,0312</b>	–

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

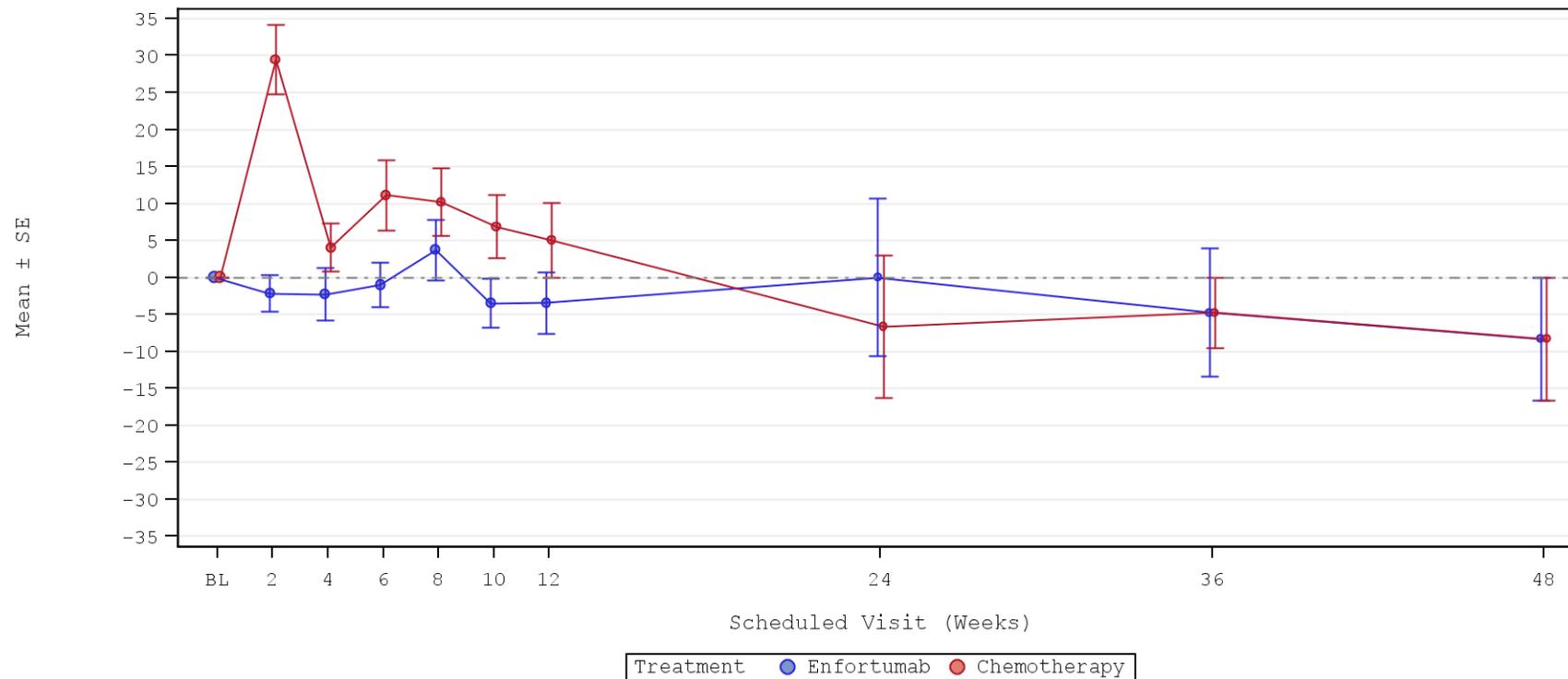
Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin			Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)			Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	
	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD (95 %-KI) p-Wert	Hedges' g (95 %-KI)
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>								
Docetaxel	65	20,00 (22,67)	4,10 (2,13)	77	23,81 (24,70)	2,69 (2,00)	1,40 [-4,34; 7,15] p = 0,6311	0,07 [-0,26; 0,39]
Paclitaxel	115	27,83 (28,59)	-0,59 (1,60)	72	21,30 (23,27)	0,54 (2,02)	-1,14 [-6,20; 3,93] p = 0,6594	-0,05 [-0,34; 0,25]
Vinflunin	52	25,00 (27,91)	1,79 (2,46)	47	26,24 (30,25)	12,06 (2,57)	-10,28 [-17,27; -3,29] p = 0,0041	-0,40 [-0,80; -0,01]
<b>Interaktions-p-Wert</b>							<b>p = 0,0272</b>	–
Quelle: (53)								
Abkürzungen: LS-MD: <i>Least Square-Mean Difference</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> ).								



	Number of Patients						
Enfortumab	38	19	13	15	13	18	15
Chemotherapy	36	9	21	20	12	12	12

Abbildung 130: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (54)

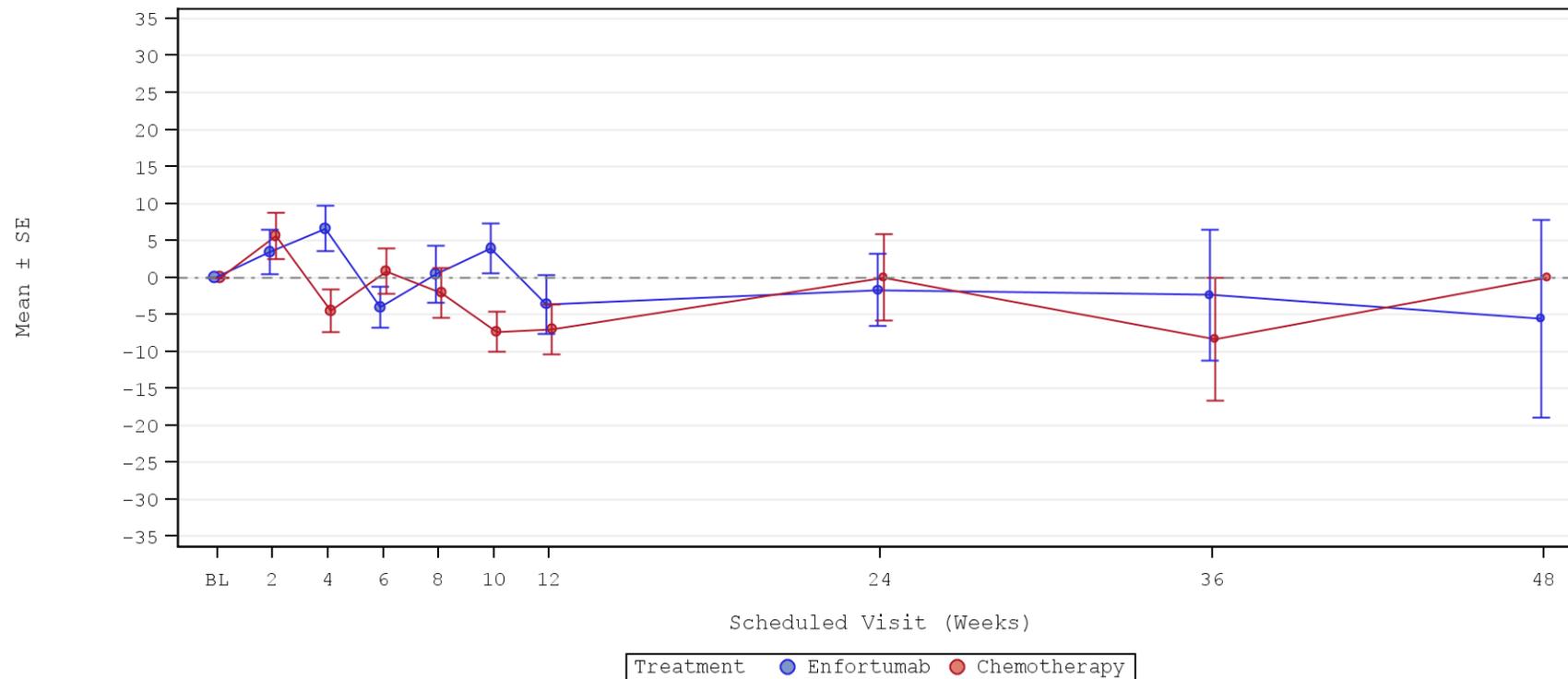
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



	Number of Patients								
Enfortumab	109	61	58	65	54	57	48		
Chemotherapy	108	43	50	42	36	39	33	13	7

Abbildung 131: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (54)

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



	Number of Patients						
Enfortumab	126	97	86	90	74	77	64
Chemotherapy	128	77	81	79	64	59	57

	39	14	6
	22	4	1

Abbildung 132: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (54)

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

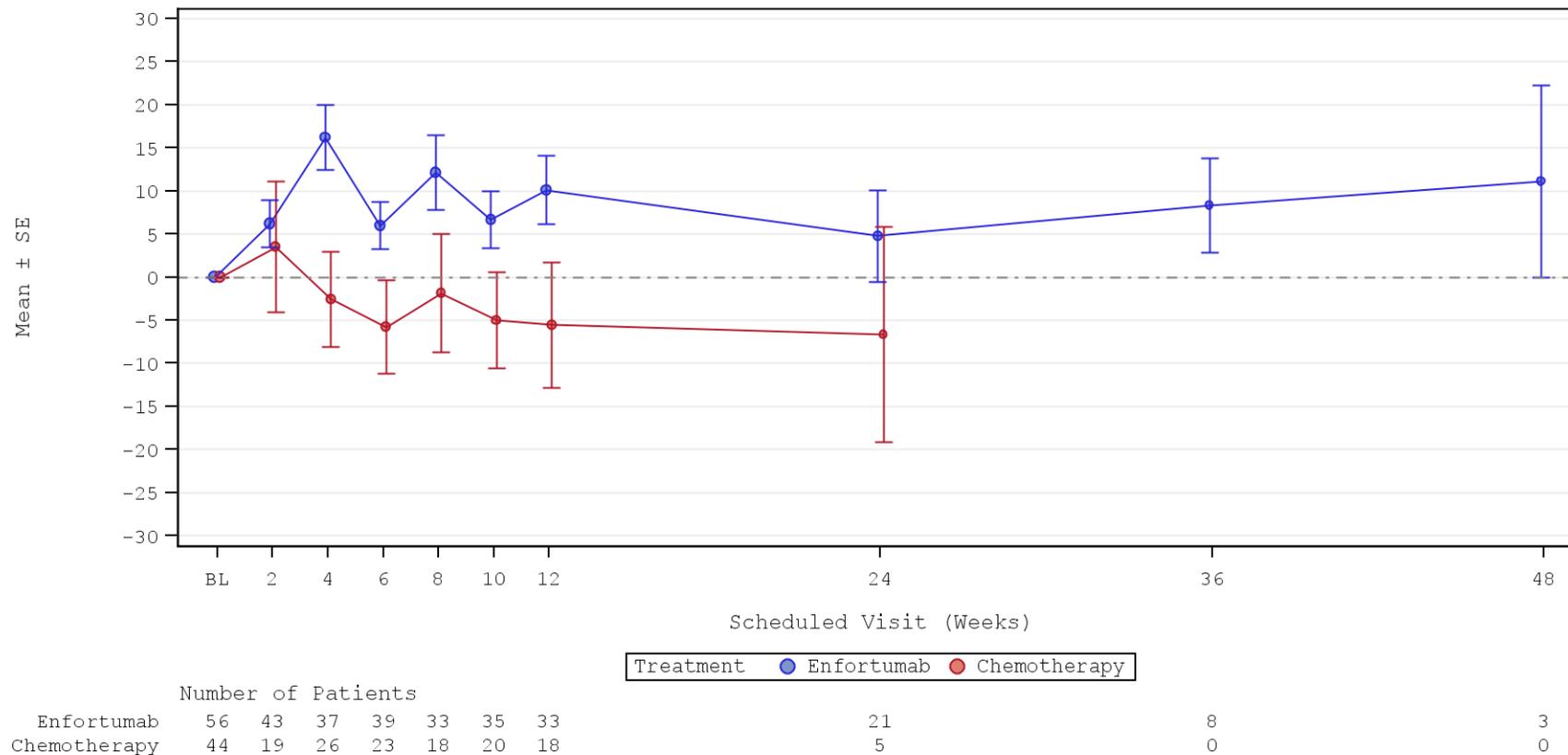
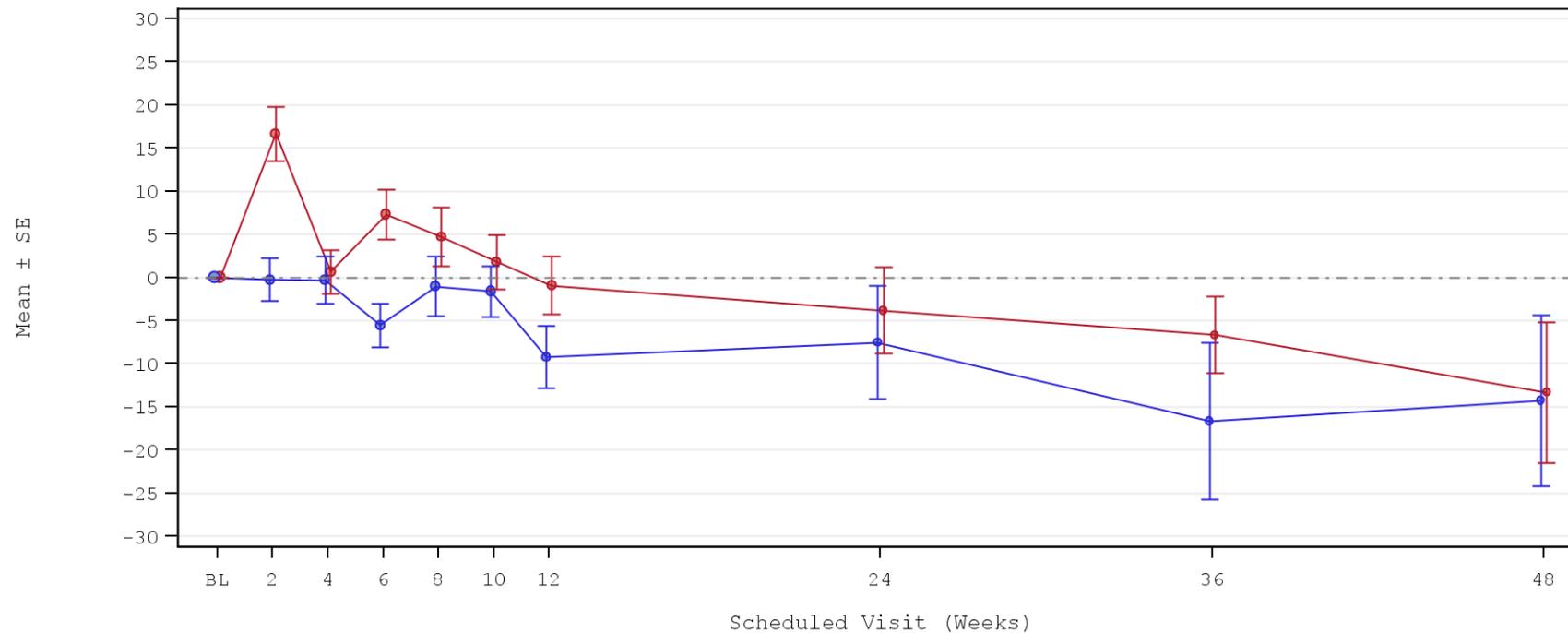


Abbildung 133: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

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

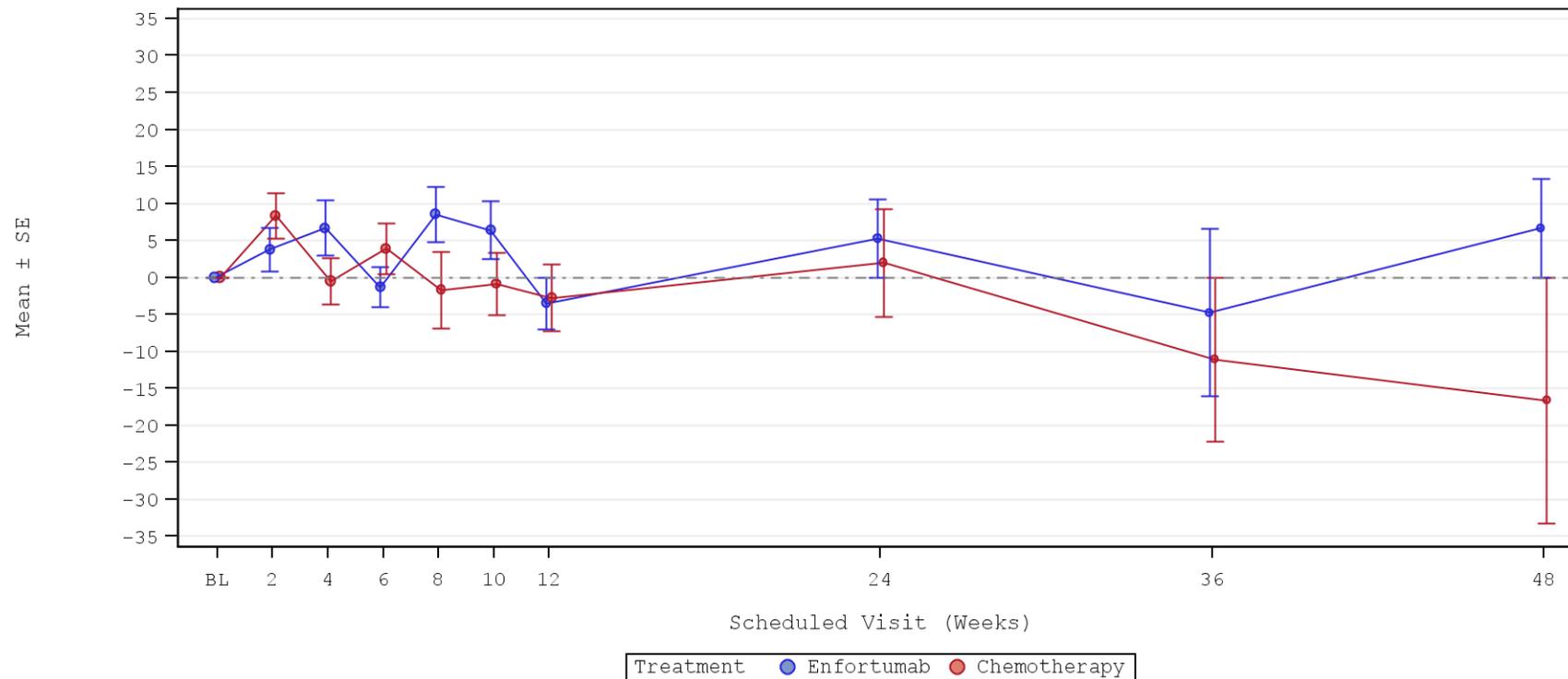


	Number of Patients						
Enfortumab	187	118	105	114	95	104	83
Chemotherapy	194	92	104	96	78	74	71

Treatment ● Enfortumab ● Chemotherapy

Abbildung 134: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)



	Number of Patients						
Enfortumab	76	53	45	50	47	47	38
Chemotherapy	107	56	63	60	39	38	36

Abbildung 135: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

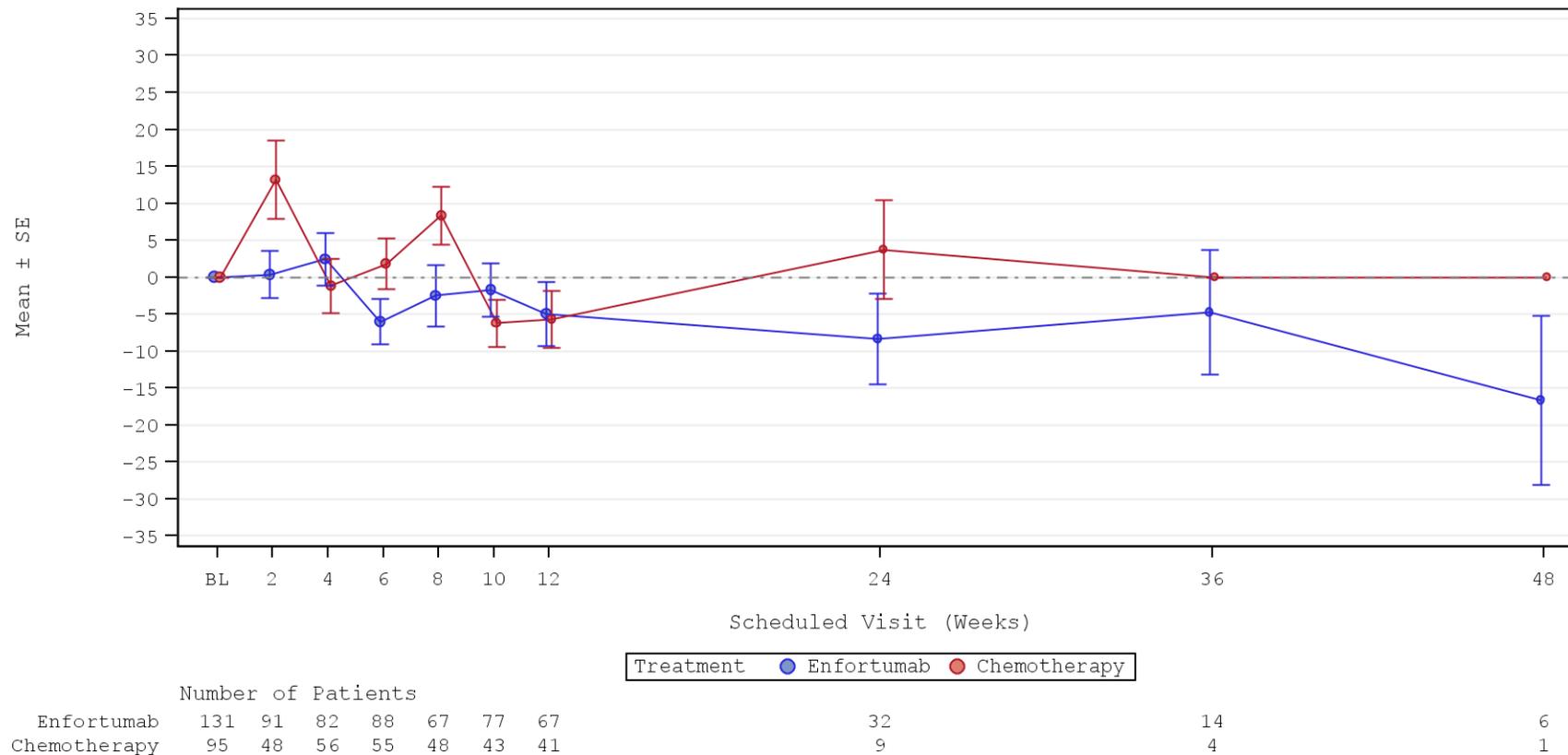


Abbildung 136: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

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

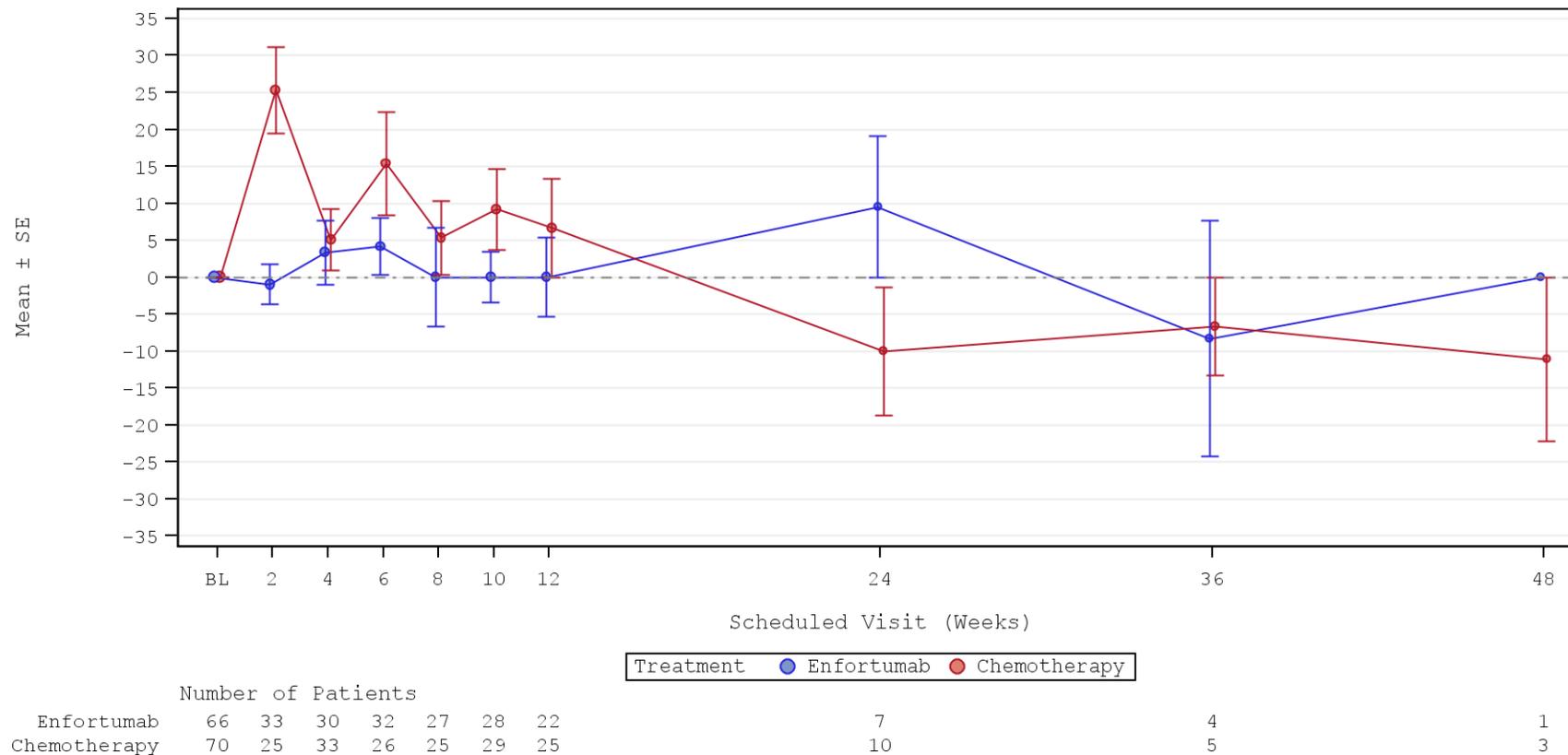


Abbildung 137: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

#### 4.3.1.3.2.6.4 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust“ – RCT

Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung <math>\geq 10</math> Punkte)</b>					
<b>Geschlecht</b>					
männlich	136/238 (57,1)	0,99 [0,76; 1,28]	102/232 (44,0)	1,51 [0,99; 1,97]	1,13 [0,87; 1,46] p = 0,3465
weiblich	28/63 (44,4)	1,68 [0,82; n. e.]	40/75 (53,3)	0,99 [0,62; 1,15]	0,60 [0,37; 0,97] p = 0,0243
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0219</b>
Quelle: (49)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.					

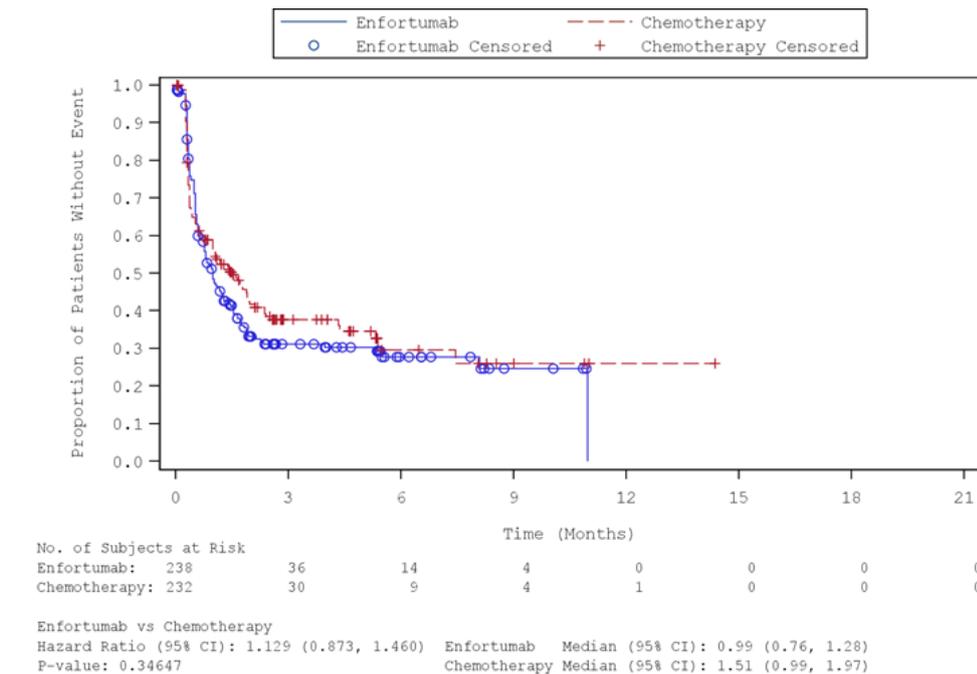


Abbildung 138: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (männlich)“ für den Endpunkt „Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq$  10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

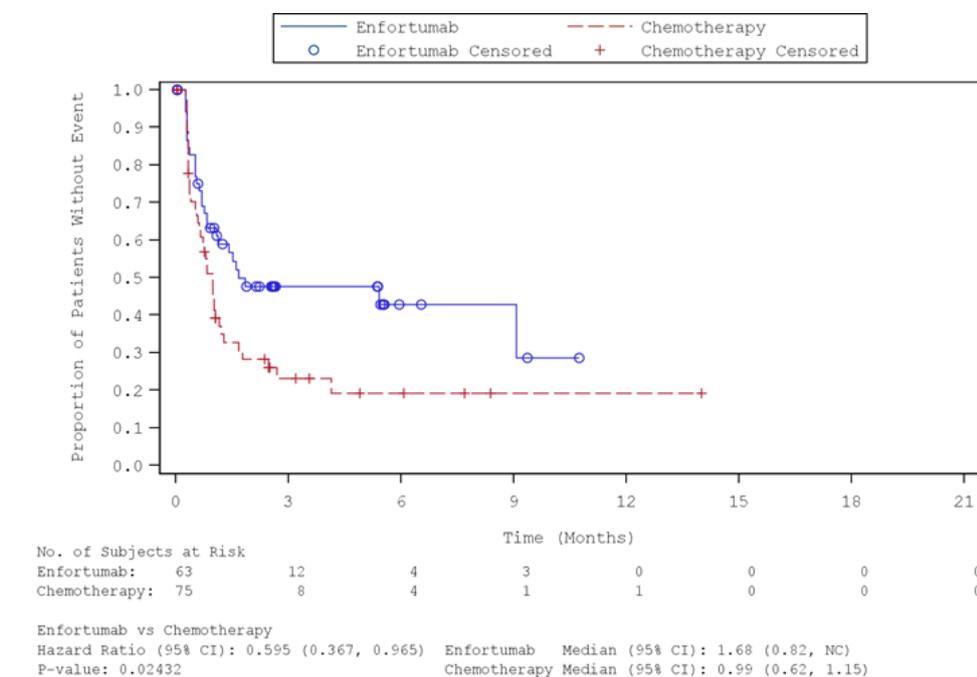
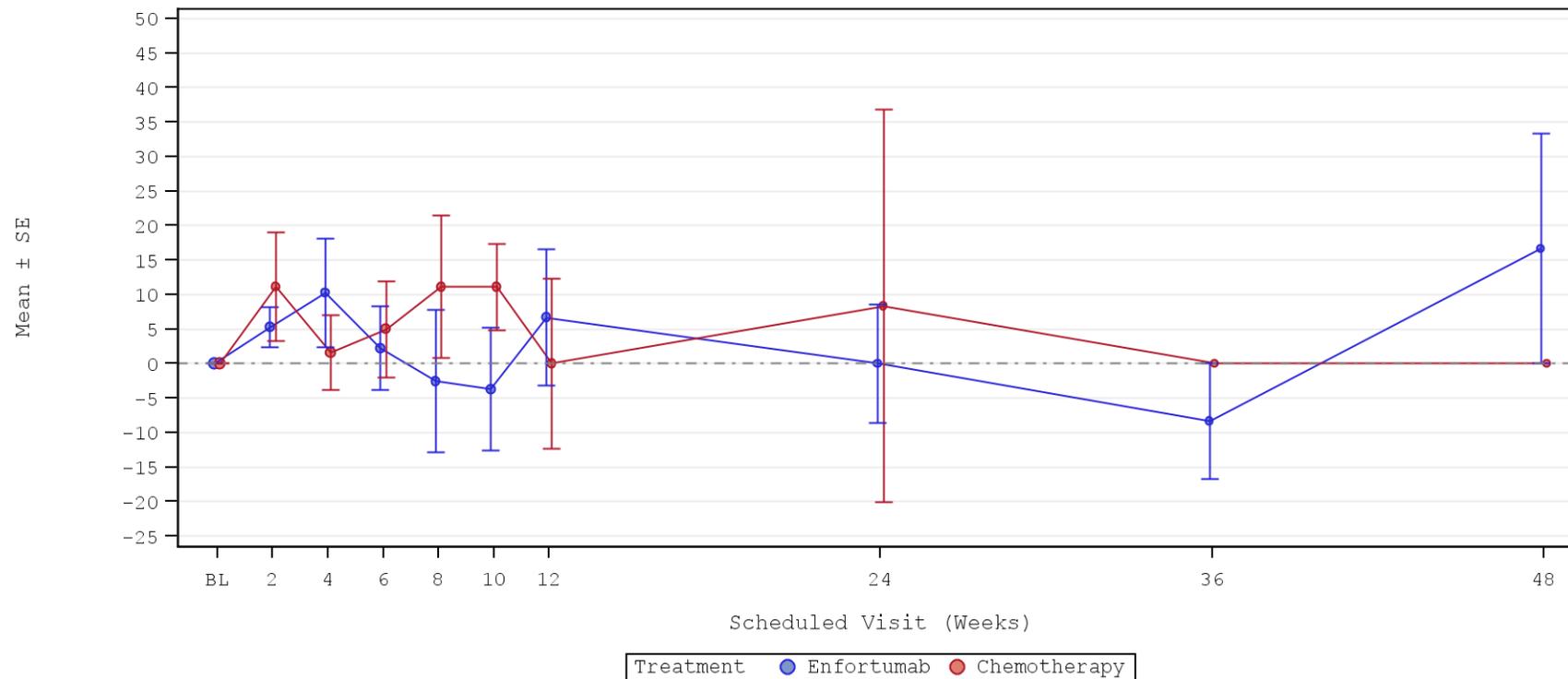


Abbildung 139: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (weiblich)“ für den Endpunkt „Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq$  10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

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

Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Appetitverlust“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

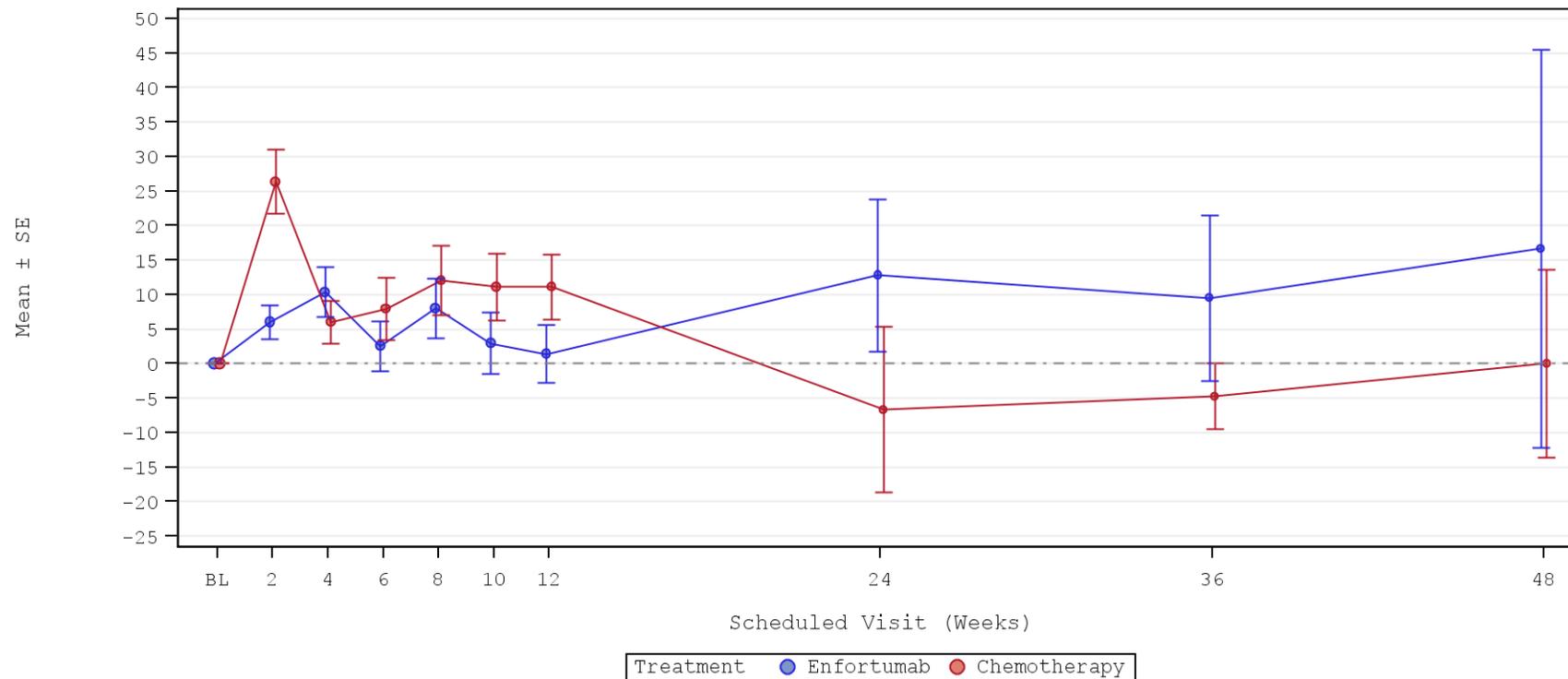
Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin			Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)			Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	
	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD (95 %-KI) p-Wert	Hedges' g (95 %-KI)
<b>Appetitverlust</b>								
<i>Region</i>								
Vereinigte Staaten	28	26,19 (30,57)	4,48 (3,72)	24	22,22 (23,40)	5,41 (3,98)	-0,93 [-11,64; 9,78] p = 0,8644	-0,04 [-0,57; 0,50]
Westeuropa	90	18,52 (24,54)	6,33 (2,04)	70	23,81 (29,02)	11,68 (2,36)	-5,35 [-11,49; 0,78] p = 0,0870	-0,20 [-0,51; 0,12]
Sonstige	114	23,10 (29,12)	11,63 (1,79)	102	19,93 (22,13)	4,66 (1,91)	6,97 [1,83; 12,12] p = 0,0081	0,28 [0,02; 0,55]
<b>Interaktions-p-Wert</b>							<b>p = 0,0107</b>	–
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>								
Docetaxel	65	21,03 (27,37)	6,02 (2,35)	77	20,35 (21,73)	6,66 (2,21)	-0,64 [-6,99; 5,70] p = 0,8420	-0,03 [-0,36; 0,30]
Paclitaxel	115	22,03 (28,23)	10,70 (1,77)	72	19,91 (23,51)	3,19 (2,24)	7,51 [1,90; 13,11] p = 0,0088	0,30 [0,00; 0,59]
Vinflunin	52	21,79 (27,12)	8,20 (2,69)	47	26,24 (31,03)	14,38 (2,86)	-6,18 [-13,90; 1,54] p = 0,1165	-0,21 [-0,60; 0,19]
<b>Interaktions-p-Wert</b>							<b>p = 0,0063</b>	–
Quelle: (53)								
Abkürzungen: LS-MD: <i>Least Square-Mean Difference</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> ).								



	Number of Patients						
Enfortumab	38	19	13	15	13	18	15
Chemotherapy	36	9	21	20	12	12	12

Abbildung 140: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „Appetitverlust“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
Quelle: (54)

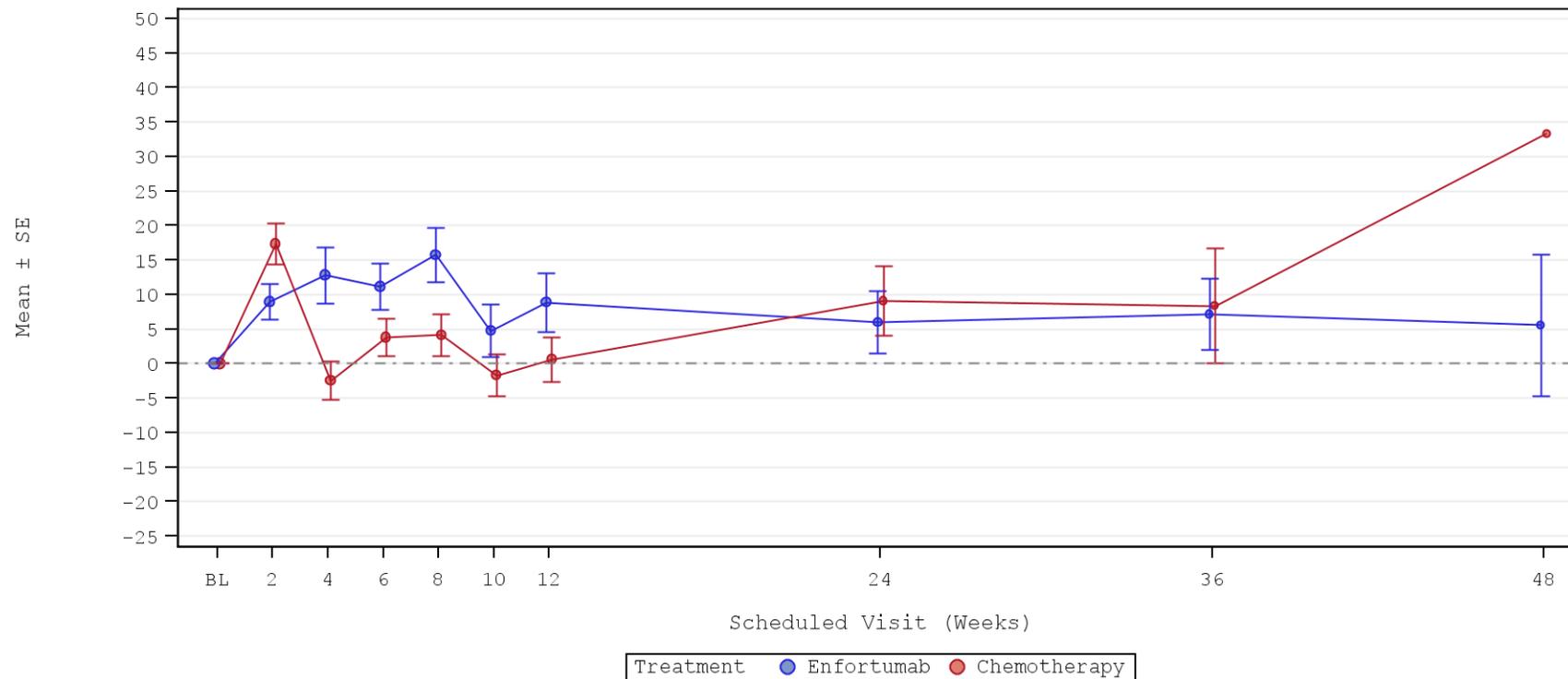
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



	Number of Patients									
Enfortumab	109	61	58	65	54	57	48	13	7	4
Chemotherapy	108	43	50	42	36	39	33	10	7	4

Abbildung 141: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Appetitverlust“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (54)

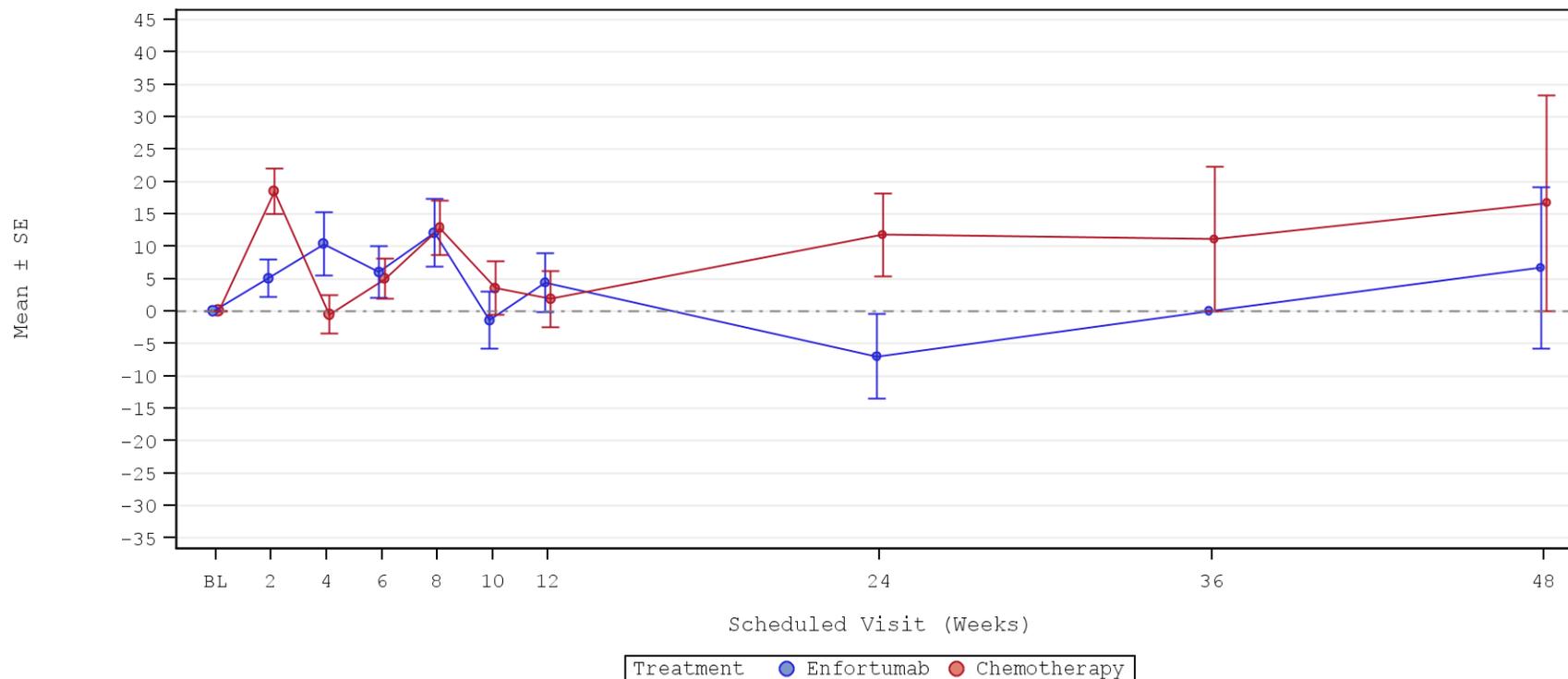
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



	Number of Patients							
Enfortumab	126	97	86	90	74	77	64	
Chemotherapy	128	77	81	79	64	59	57	

Abbildung 142: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Appetitverlust“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
Quelle: (54)

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

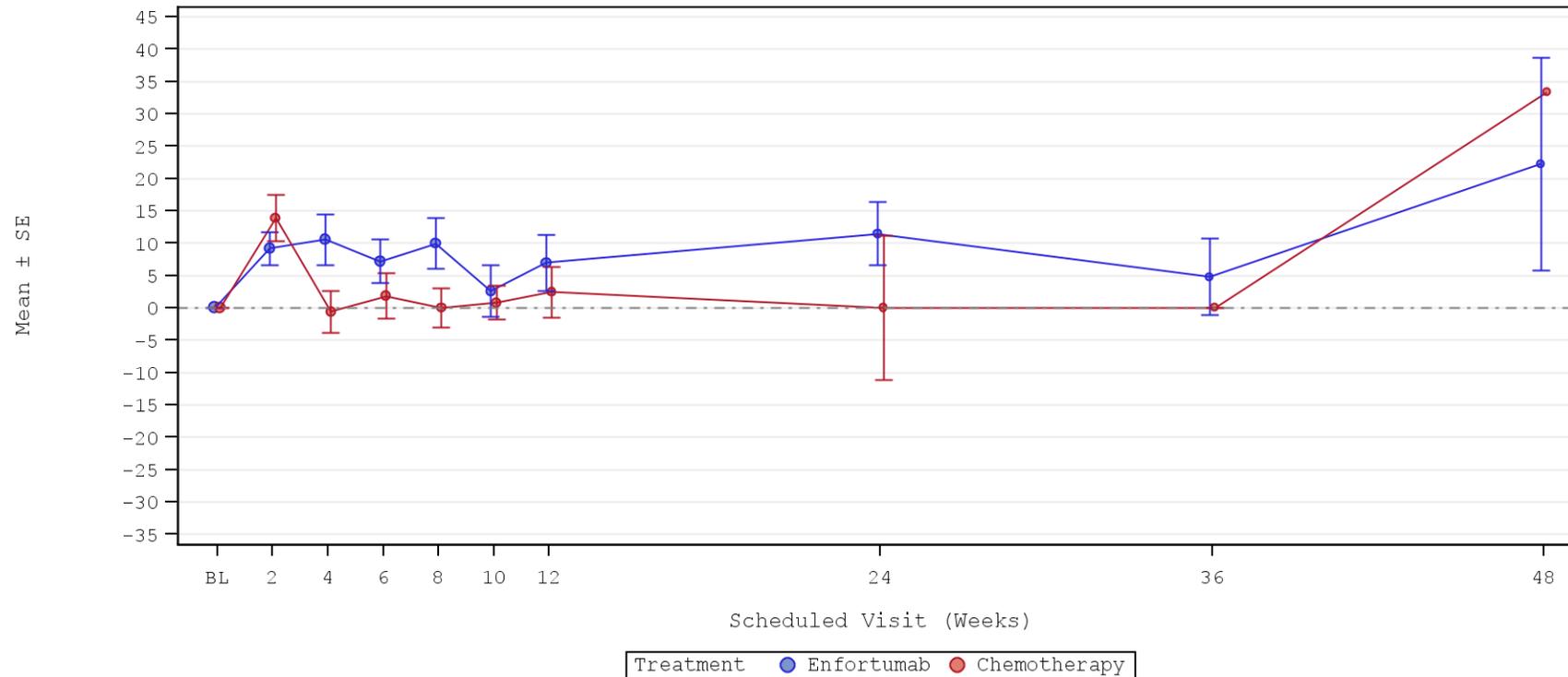


	Number of Patients									
Enfortumab	76	53	45	50	47	47	38	19	7	5
Chemotherapy	107	56	63	60	39	38	36	17	3	2

Abbildung 143: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Appetitverlust“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

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

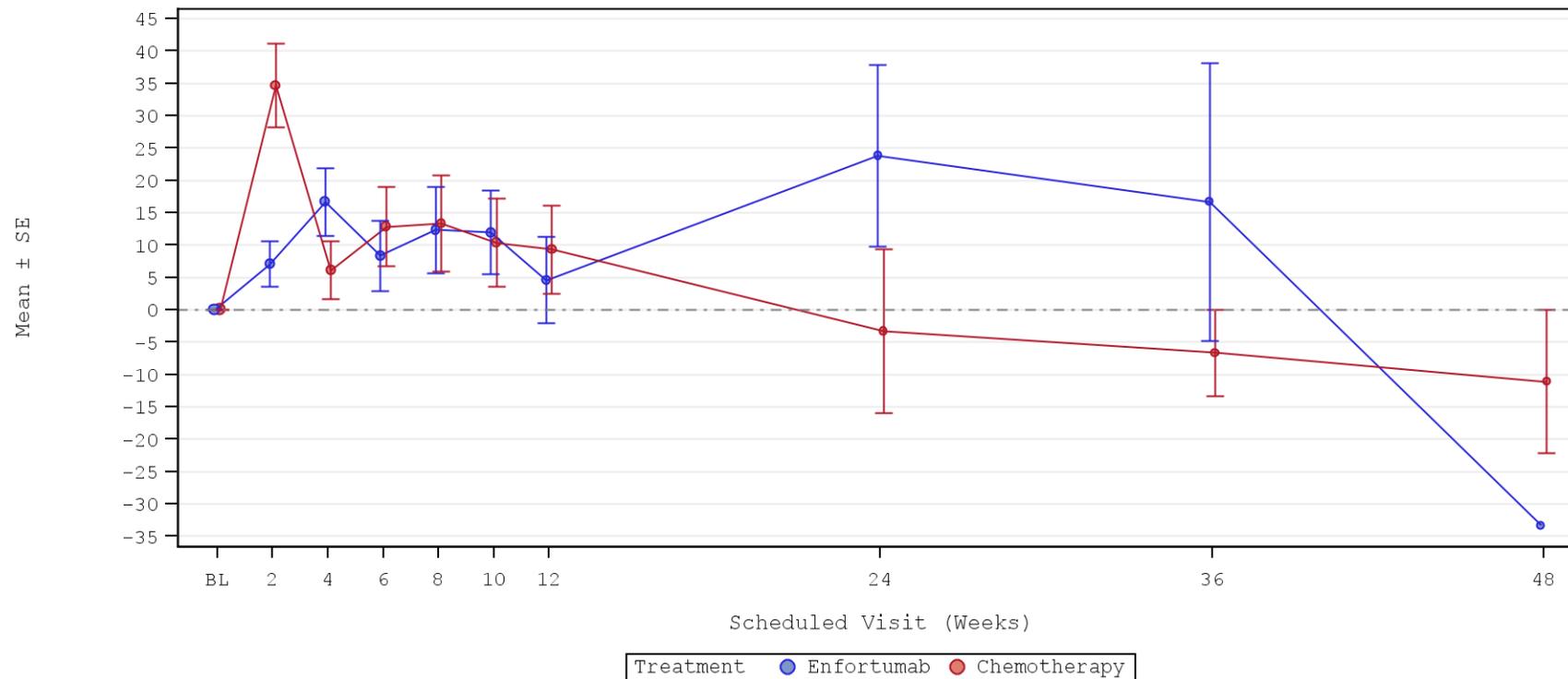


	Number of Patients									
Enfortumab	131	91	82	88	67	77	67	32	14	6
Chemotherapy	95	48	56	55	48	43	41	9	4	1

Abbildung 144: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Appetitverlust“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

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



	Number of Patients						
Enfortumab	66	33	30	32	27	28	22
Chemotherapy	70	25	33	26	25	29	25

7	4	1
10	5	3

Abbildung 145: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Appetitverlust“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

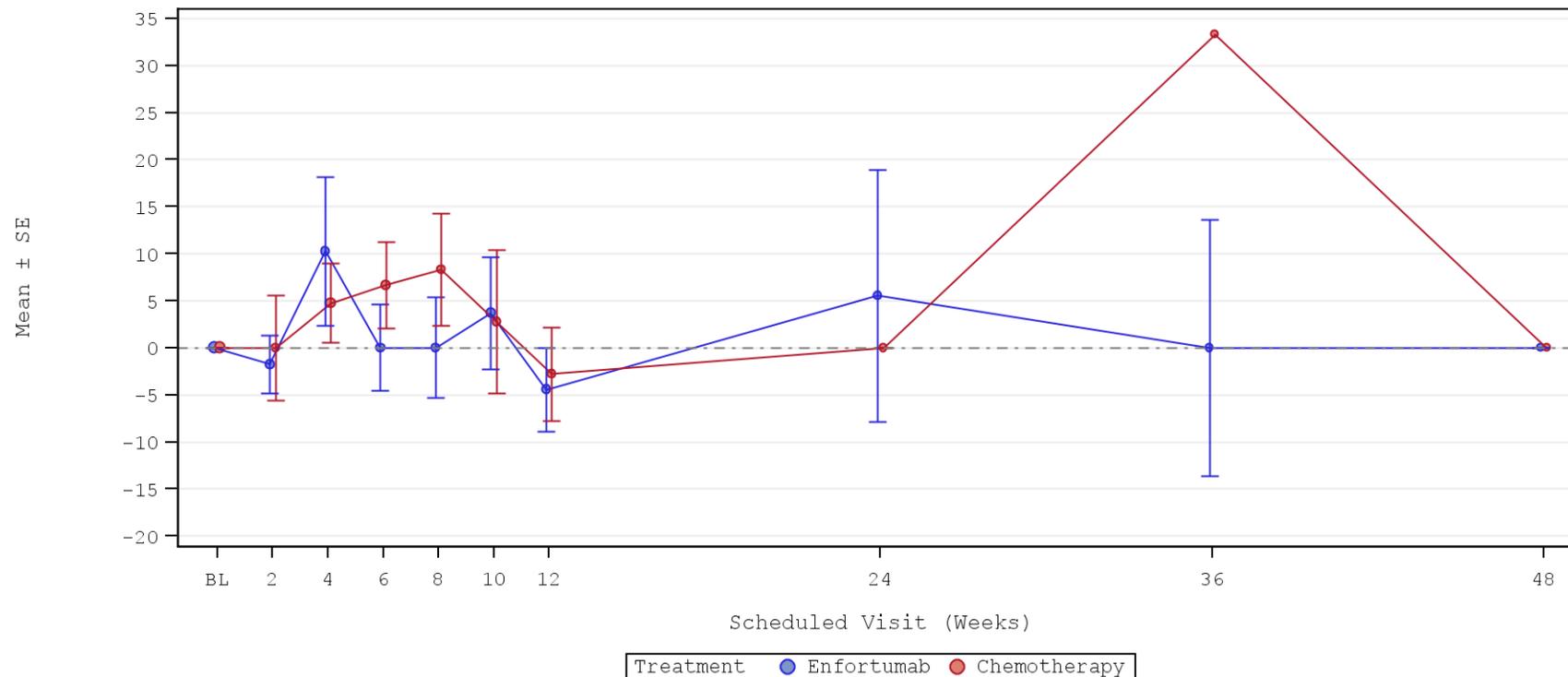
## 4.3.1.3.2.6.5 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Obstipation“ – RCT

Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Obstipation“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin			Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)			Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	
	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD (95 %-KI) p-Wert	Hedges' g (95 %-KI)
<b>Obstipation</b>								
<i>Region</i>								
Vereinigte Staaten	28	15,48 (23,10)	2,89 (3,13)	24	11,11 (16,05)	5,65 (3,35)	-2,76 [-11,77; 6,25] p = 0,5472	-0,13 [-0,67; 0,40]
Westeuropa	90	18,52 (26,96)	1,75 (1,72)	70	22,38 (29,88)	7,21 (2,00)	-5,46 [-10,63; -0,28] p = 0,0389	-0,22 [-0,53; 0,09]
Sonstige	114	23,68 (27,24)	-3,03 (1,51)	102	19,28 (27,12)	-3,63 (1,61)	0,60 [-3,75; 4,95] p = 0,7864	0,03 [-0,24; 0,30]
<b>Interaktions-p-Wert</b>							<b>p = 0,0300</b>	
<b>Lebermetastasen</b>								
ja	63	30,16 (30,94)	-10,43 (2,07)	52	20,51 (28,89)	4,78 (2,36)	-15,21 [-21,38; -9,04] p < 0,0001	-0,63 [-1,00; -0,25]
nein	169	17,16 (24,15)	2,82 (1,28)	144	18,98 (26,64)	-0,02 (1,39)	2,84 [-0,87; 6,56] p = 0,1330	0,13 [-0,09; 0,35]
<b>Interaktions-p-Wert</b>							<b>p = 0,0156</b>	–

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

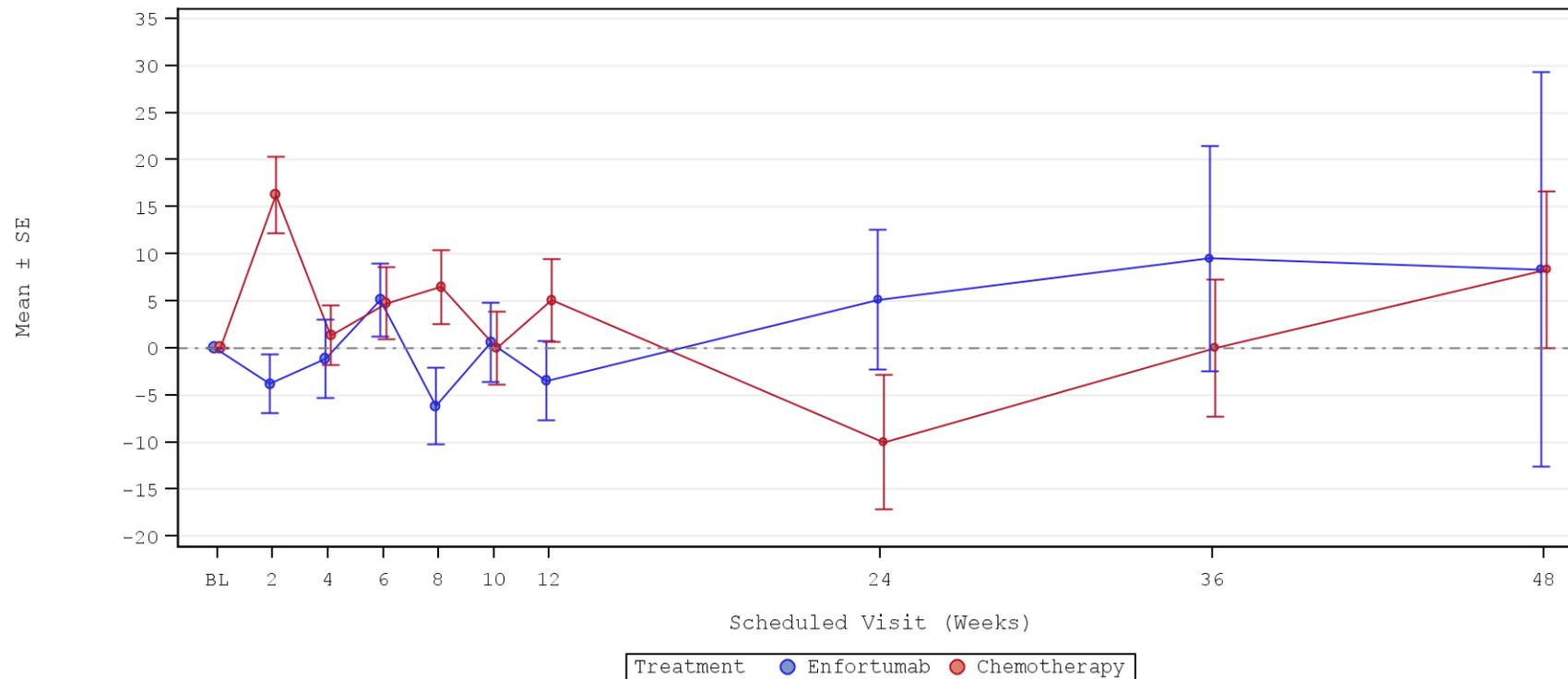
Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin			Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)			Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	
	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD (95 %-KI) p-Wert	Hedges' g (95 %-KI)
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>								
Docetaxel	65	20,51 (24,07)	-2,48 (1,96)	77	17,75 (24,53)	-3,65 (1,88)	1,17 [-4,16; 6,51] p = 0,6657	0,06 [-0,27; 0,39]
Paclitaxel	115	21,74 (27,59)	-0,47 (1,49)	72	16,20 (26,83)	1,63 (1,87)	-2,11 [-6,80; 2,59] p = 0,3787	-0,10 [-0,39; 0,20]
Vinflunin	52	18,59 (28,33)	1,55 (2,27)	47	26,95 (30,80)	8,26 (2,36)	-6,71 [-13,15; -0,27] p = 0,0410	-0,25 [-0,64; 0,15]
<b>Interaktions-p-Wert</b>							<b>p = 0,0031</b>	–
Quelle: (53)								
Abkürzungen: LS-MD: <i>Least Square-Mean Difference</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> ).								



	Number of Patients						
Enfortumab	38	19	13	15	13	18	15
Chemotherapy	36	9	21	20	12	12	12

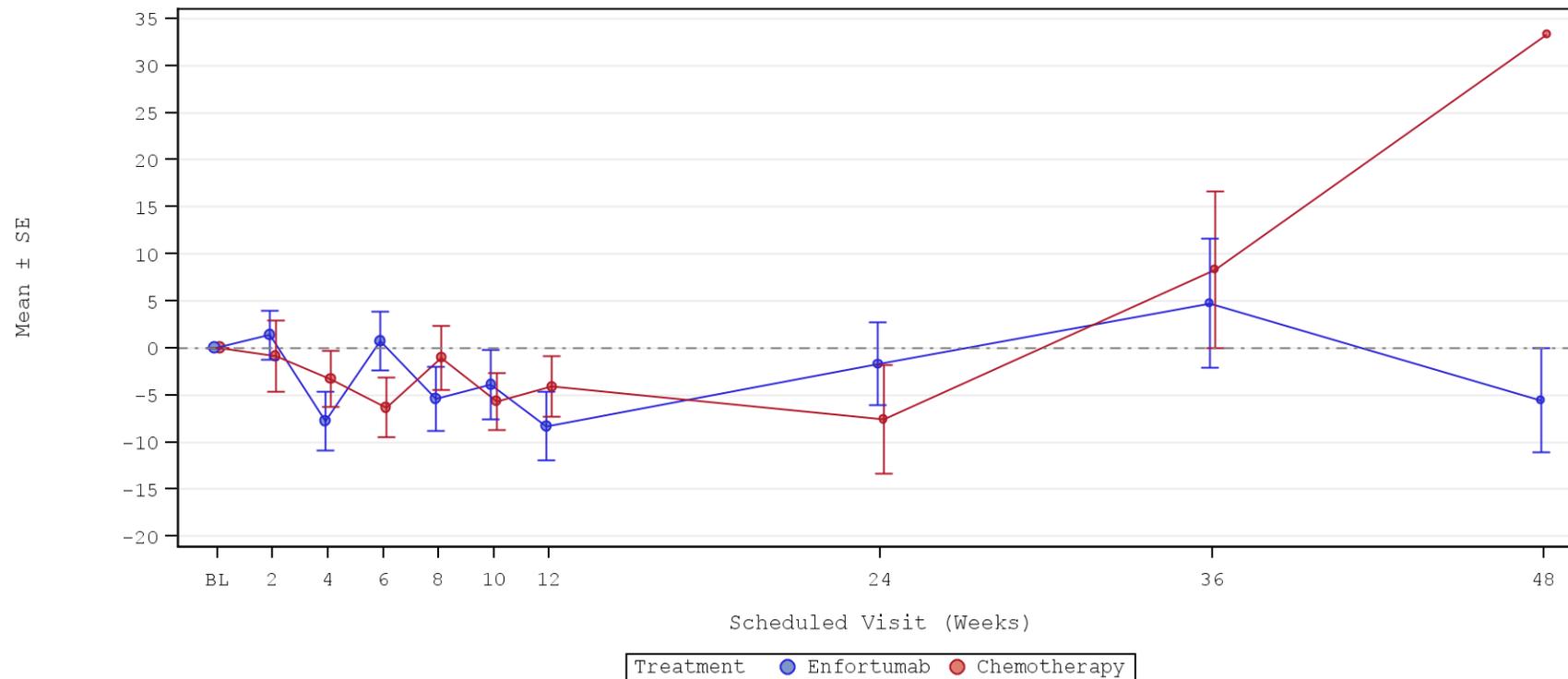
Abbildung 146: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „Obstipation“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (54)

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



	Number of Patients									
Enfortumab	109	61	58	65	54	57	48	13	7	4
Chemotherapy	108	43	50	42	36	39	33	10	7	4

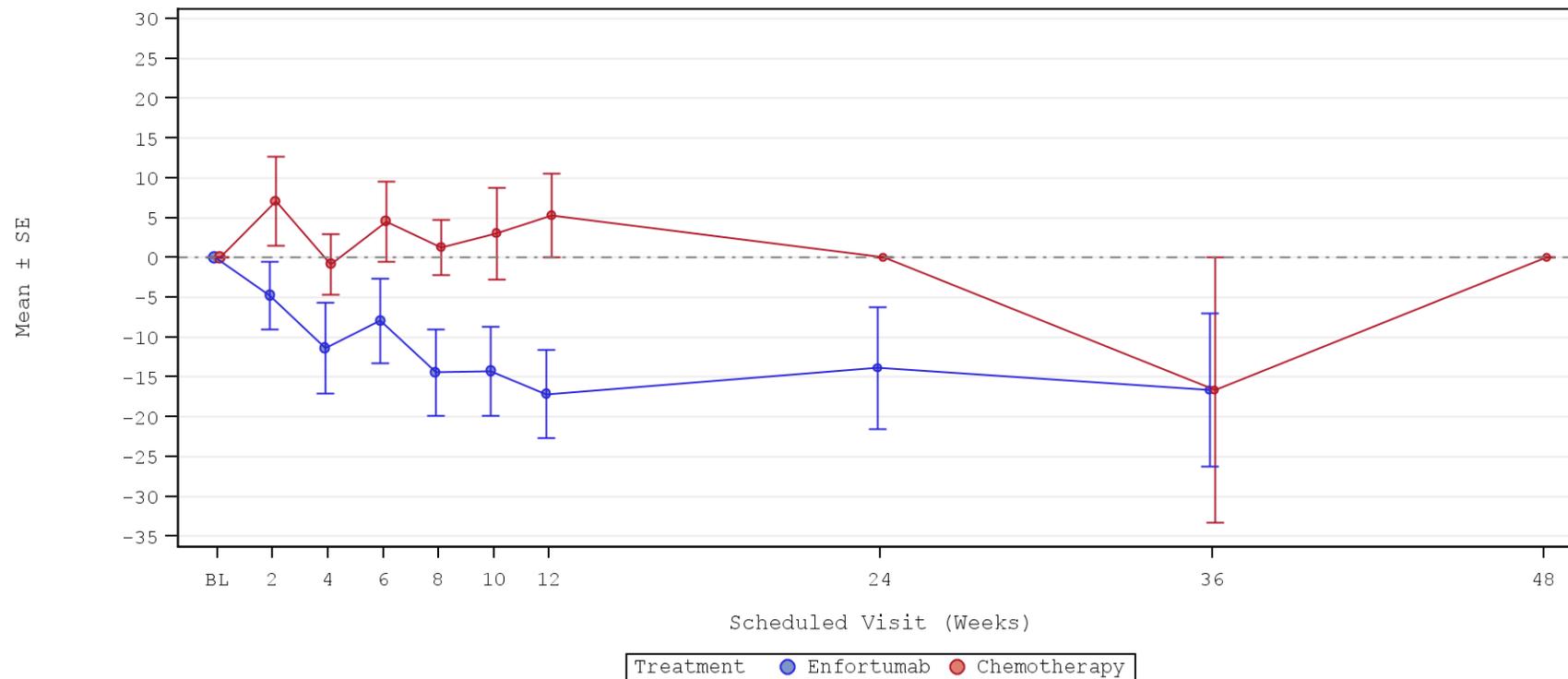
Abbildung 147: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Obstipation“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
Quelle: (54)



	Number of Patients									
Enfortumab	126	97	86	90	74	77	64	39	14	6
Chemotherapy	128	77	81	79	64	59	57	22	4	1

Abbildung 148: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Obstipation“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
Quelle: (54)

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



	Number of Patients						
Enfortumab	84	49	41	42	37	42	35
Chemotherapy	78	33	39	37	26	22	19

Abbildung 149: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (Ja)“ für den Endpunkt „Obstipation“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
Quelle: (54)

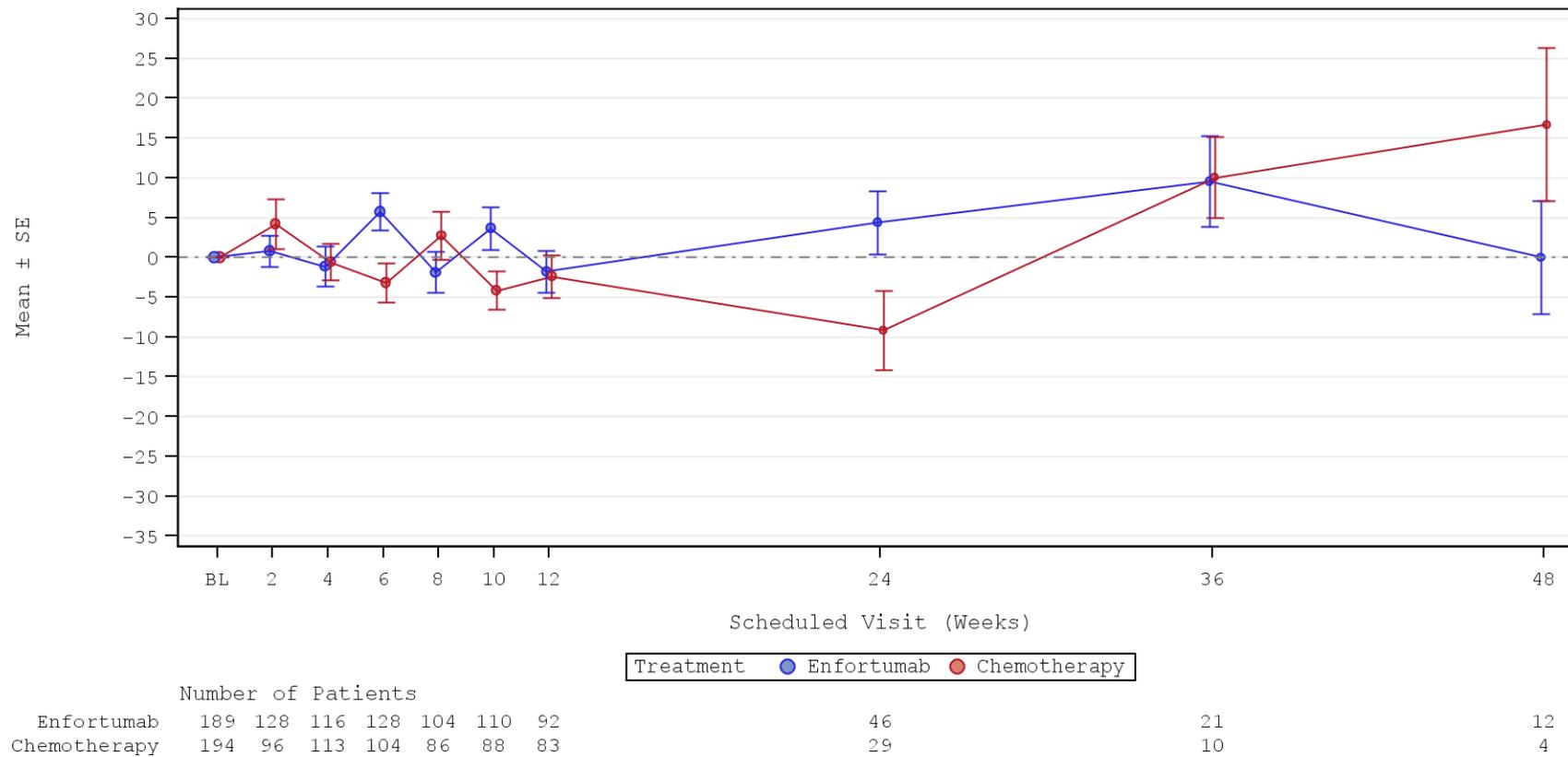
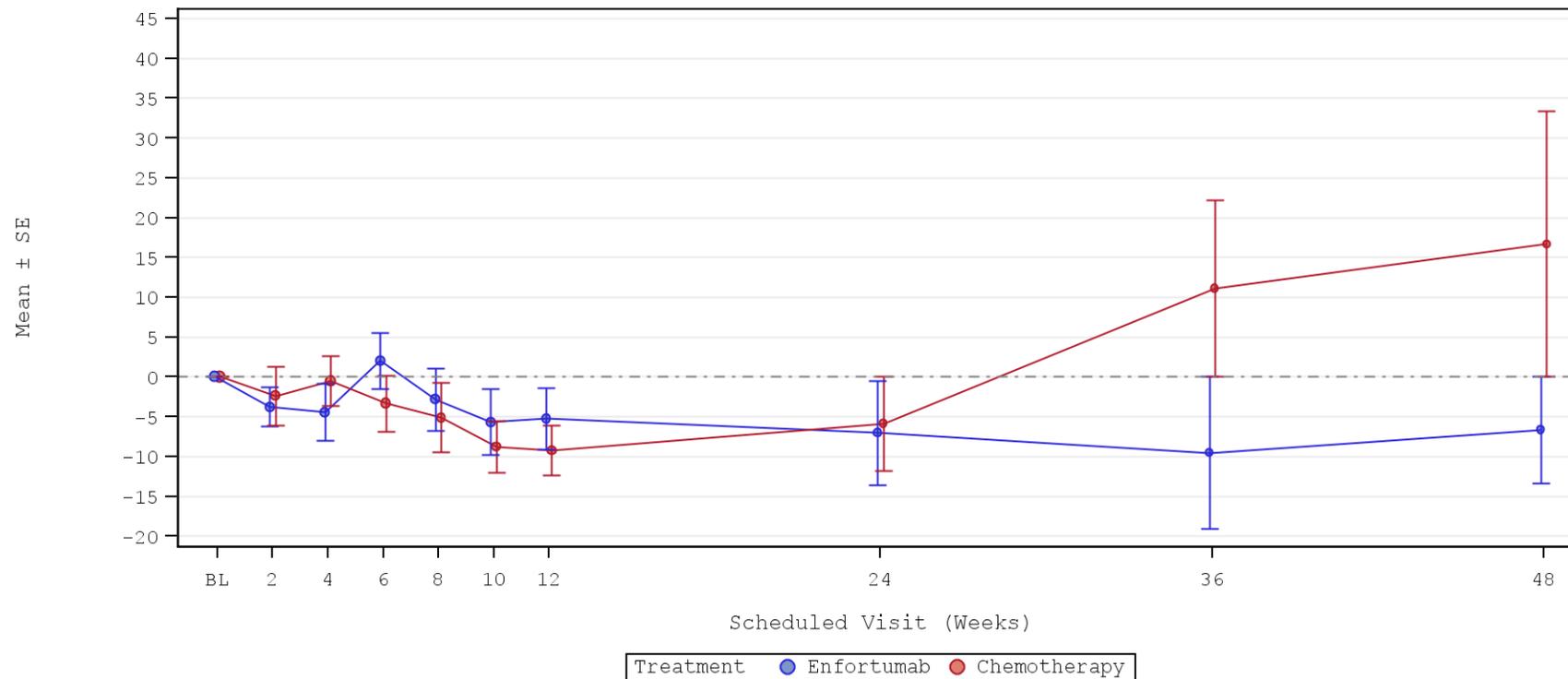


Abbildung 150: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (Nein)“ für den Endpunkt „Obstipation“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (54)

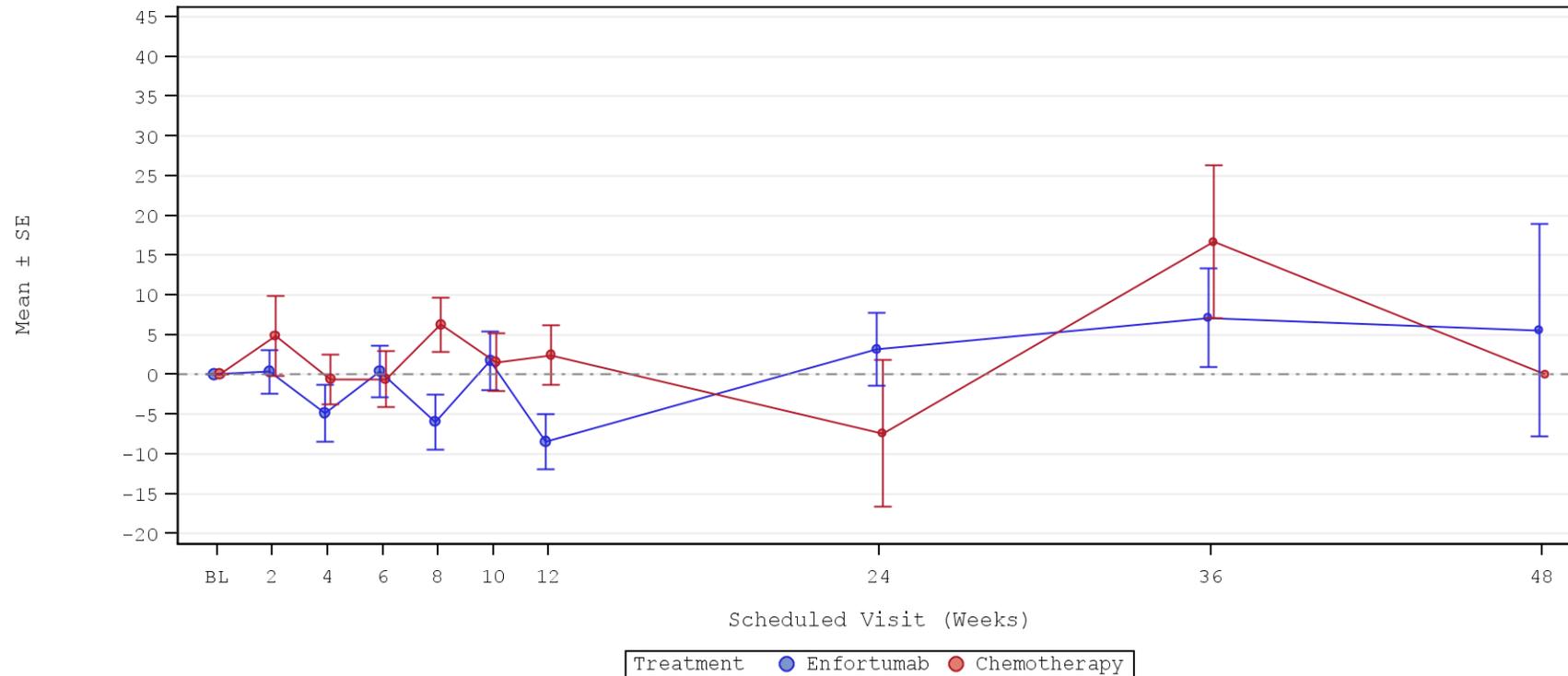


	Number of Patients									
Enfortumab	76	53	45	50	47	47	38	19	7	5
Chemotherapy	107	56	63	60	39	38	36	17	3	2

Abbildung 151: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Obstipation“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

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

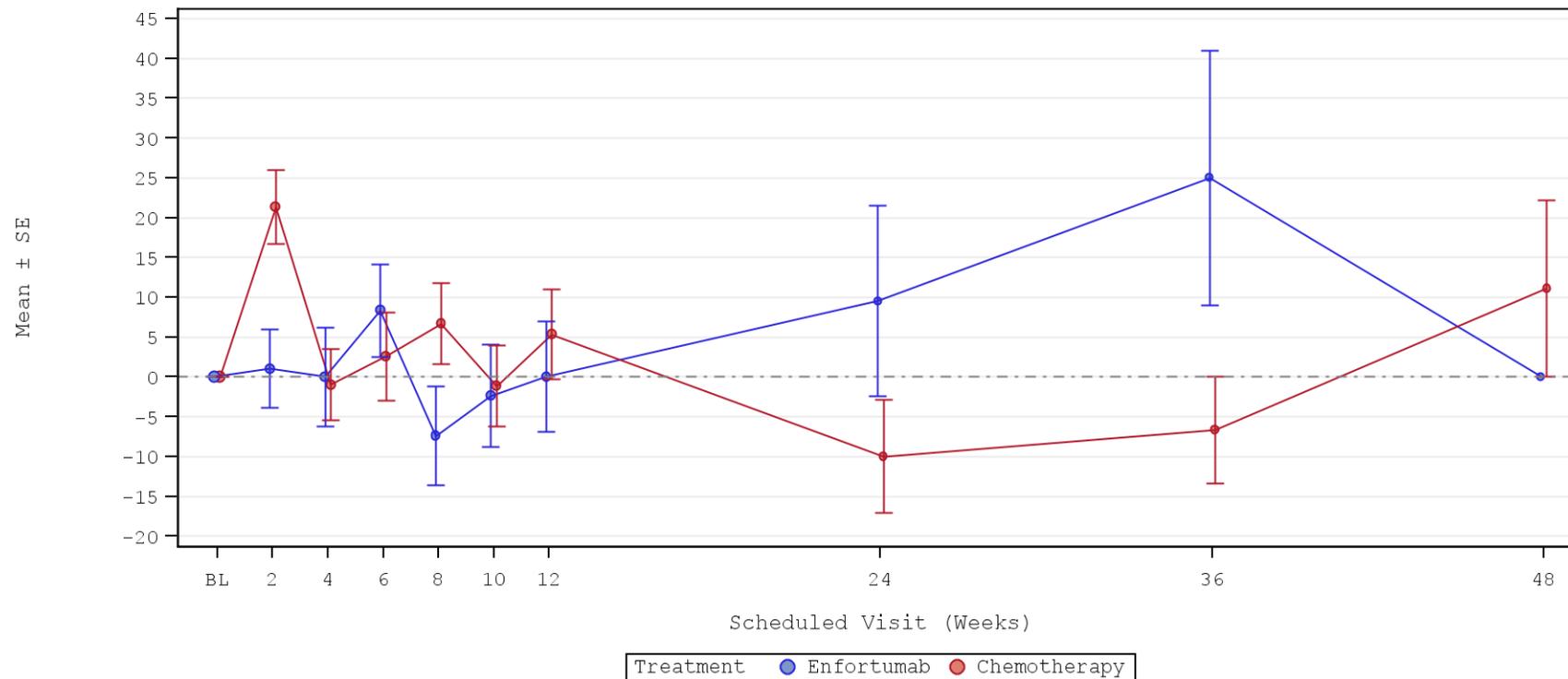


	Number of Patients						
Enfortumab	131	91	82	88	67	77	67
Chemotherapy	95	48	56	55	48	43	41

	32	14	6
	9	4	1

Abbildung 152: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Obstipation“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)



	Number of Patients						
Enfortumab	66	33	30	32	27	28	22
Chemotherapy	70	25	33	26	25	29	25

Abbildung 153: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Obstipation“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

#### 4.3.1.3.2.6.6 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö“ – RCT

Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Time-to-event Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung <math>\geq 10</math> Punkte)</b>					
<i>Region</i>					
Vereinigte Staaten	13/43 (30,2)	2,40 [1,45; n. e.]	22/44 (50,0)	1,02 [0,62; 1,58]	0,45 [0,23; 0,89] p = 0,0126
Westeuropa	53/126 (42,1)	1,94 [0,79; 8,18]	31/129 (24,0)	n. e. [2,00; n. e.]	1,74 [1,12; 2,72] p = 0,0132
Sonstige	63/132 (47,7)	1,97 [1,02; 9,63]	61/134 (45,5)	2,60 [1,22; 8,08]	0,89 [0,62; 1,27] p = 0,5033
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0031</b>
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	34/87 (39,1)	2,23 [1,74; n. e.]	60/117 (51,3)	0,99 [0,59; 1,68]	0,51 [0,33; 0,78] p = 0,0020
Paclitaxel	66/141 (46,8)	1,84 [0,95; 7,49]	35/112 (31,3)	7,69 [1,87; n. e.]	1,43 [0,95; 2,15] p = 0,0915
Vinflunin	29/73 (39,7)	6,83 [0,79; 9,33]	19/78 (24,4)	n. e. [2,17; n. e.]	1,87 [1,05; 3,33] p = 0,0261
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0002</b>
Quelle: (49)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.					

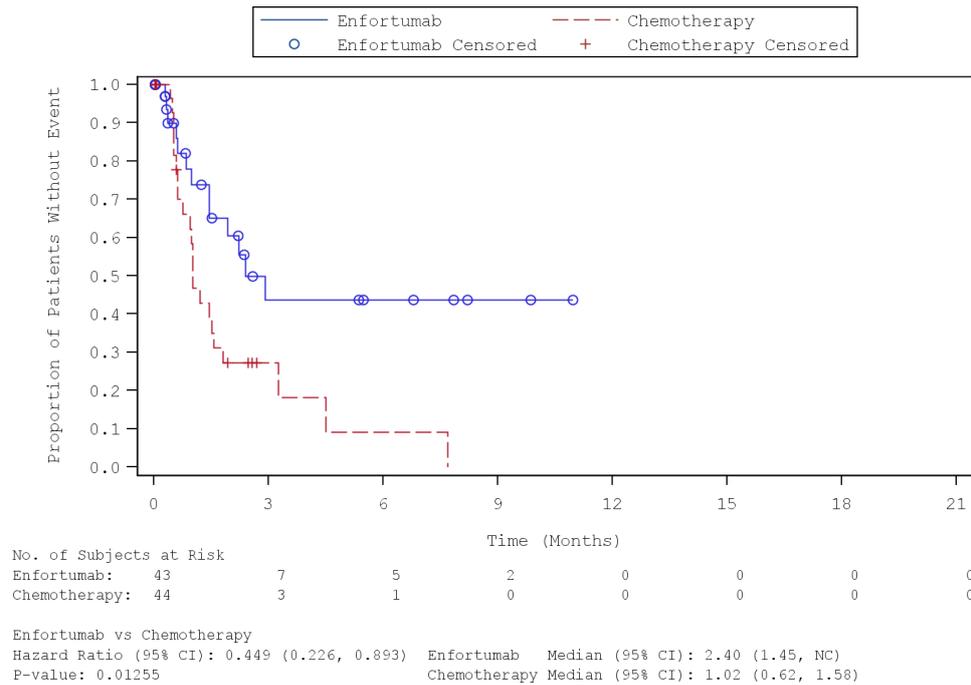


Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (52)

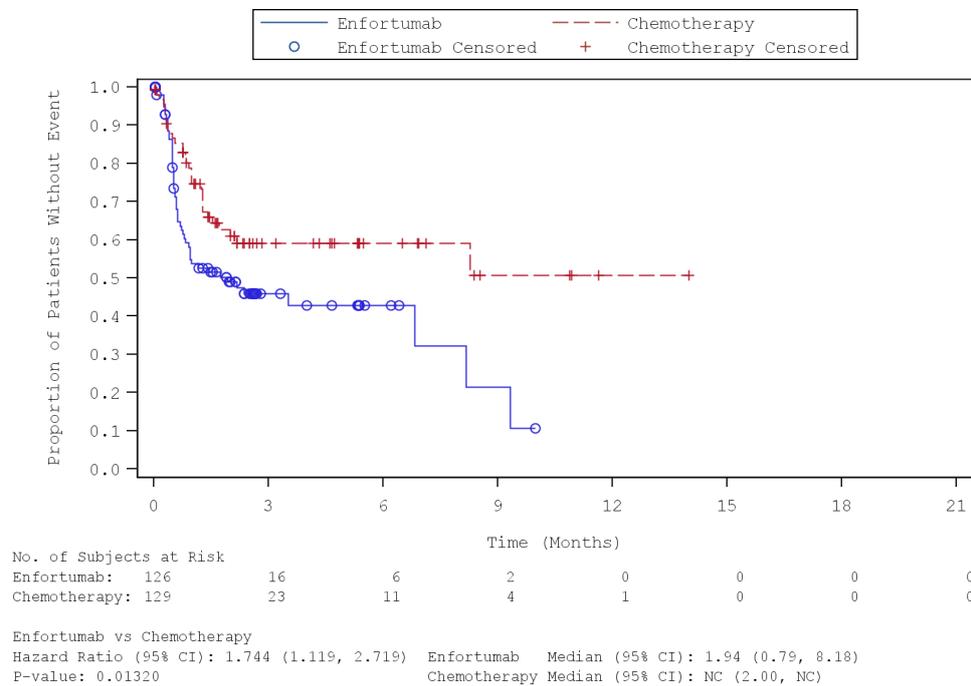


Abbildung 155: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (52)

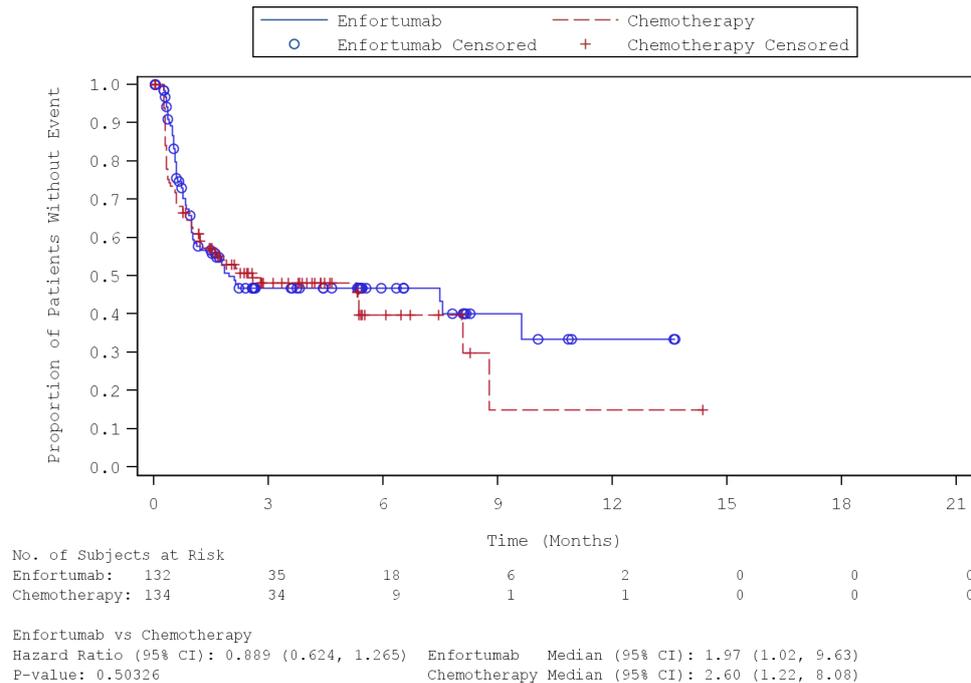


Abbildung 156: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq$  10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (52)

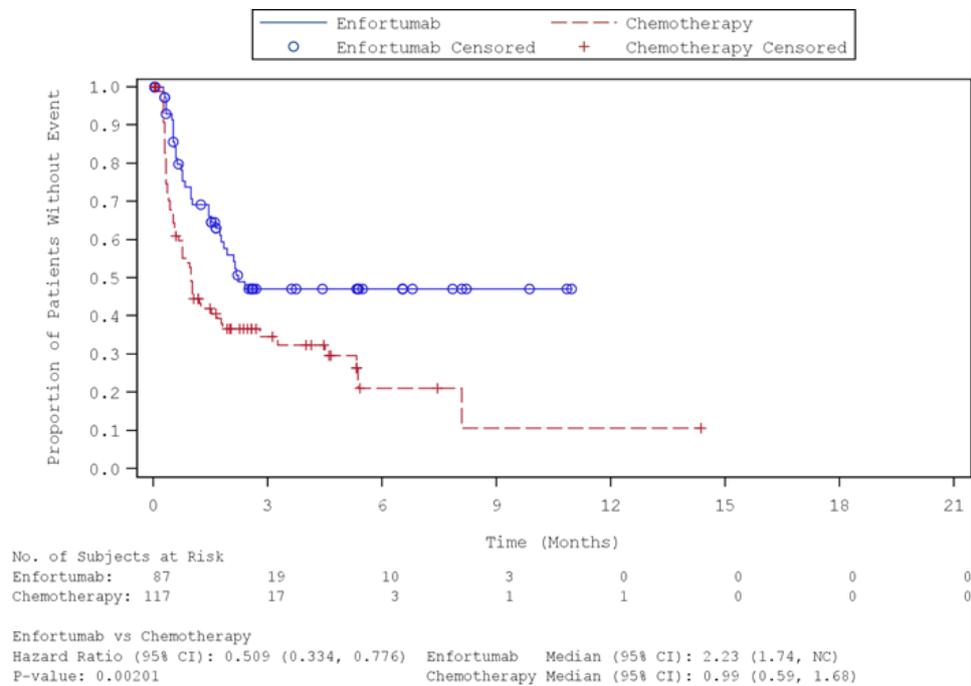


Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq$  10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (52)

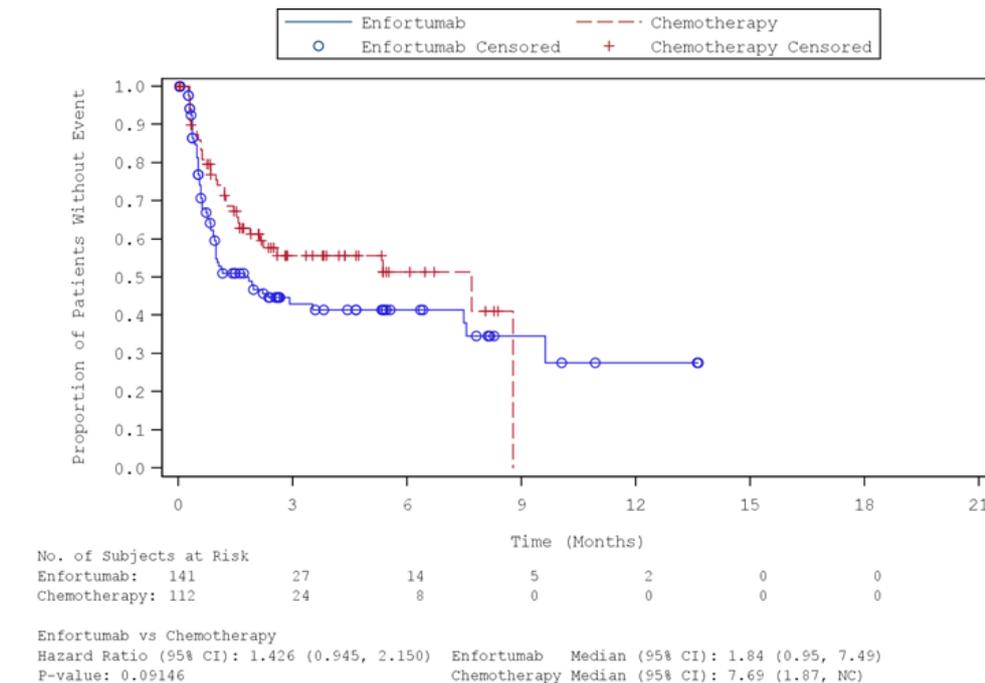


Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

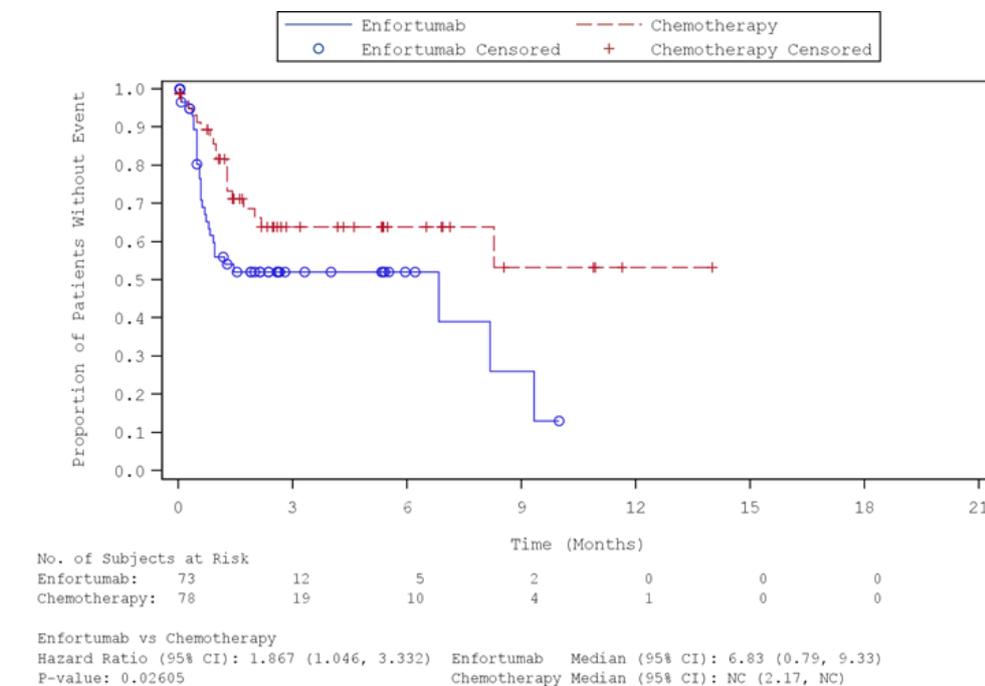


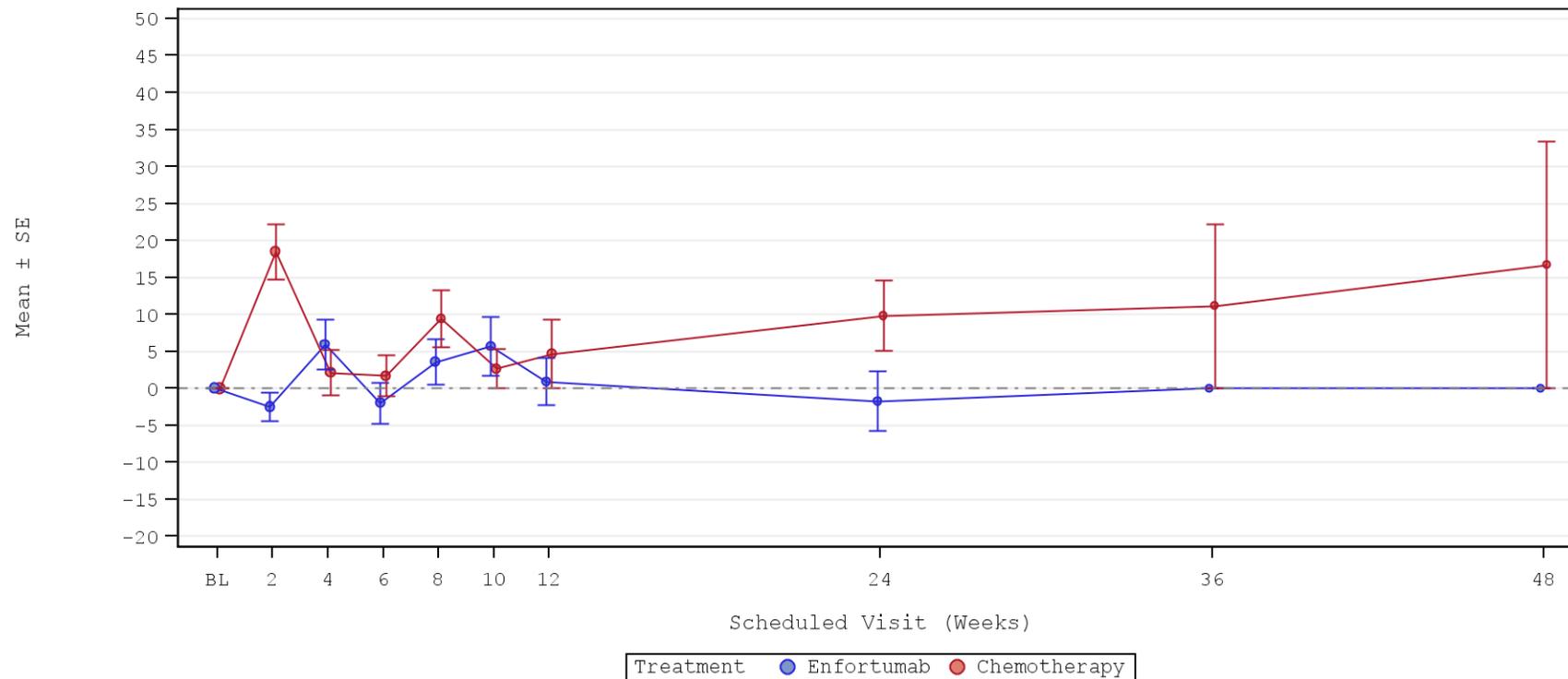
Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

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

Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Diarrhö“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin			Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)			Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	
	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD (95 %-KI) p-Wert	Hedges' g (95 %-KI)
<b>Diarrhö</b>								
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>								
Docetaxel	65	9,23 (16,15)	2,26 (1,71)	77	9,52 (18,62)	6,23 (1,61)	-3,97 [-8,59; 0,65] p = 0,0922	-0,20 [-0,53; 0,13]
Paclitaxel	115	5,51 (14,60)	9,21 (1,29)	72	4,17 (15,76)	1,82 (1,63)	7,40 [3,31; 11,48] p = 0,0004	0,39 [0,09; 0,68]
Vinflunin	52	6,41 (17,51)	5,72 (1,97)	47	5,67 (14,44)	2,48 (2,09)	3,24 [-2,40; 8,88] p = 0,2598	0,14 [-0,25; 0,54]
<b>Interaktions-p-Wert</b>							<b>p = 0,0003</b>	–
Quelle: (53)								
Abkürzungen: LS-MD: <i>Least Square-Mean Difference</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> ).								

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

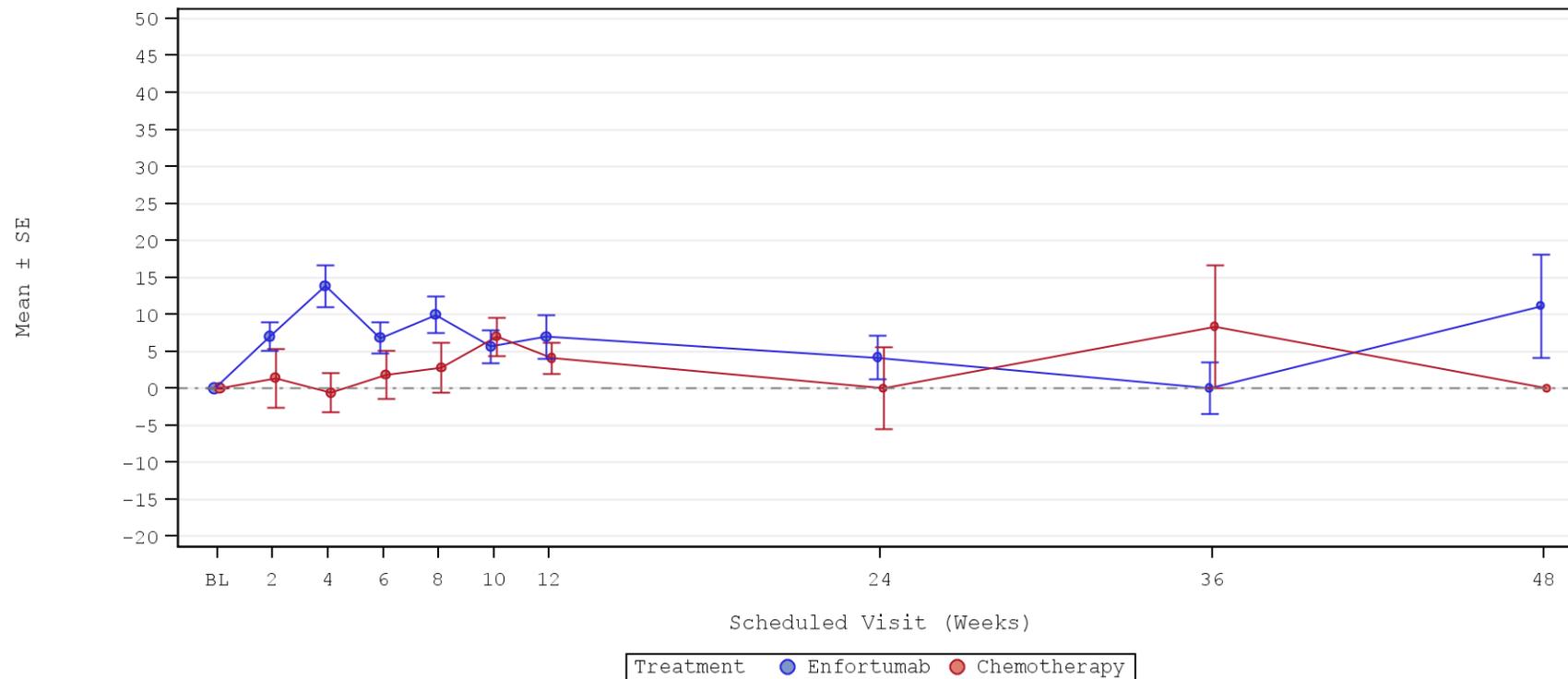


	Number of Patients									
Enfortumab	76	53	45	50	47	47	38	19	7	5
Chemotherapy	107	56	63	60	39	38	36	17	3	2

Abbildung 160: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Diarrhö“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

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



	Number of Patients						
Enfortumab	131	91	82	88	67	77	67
Chemotherapy	95	48	56	55	48	43	41

Abbildung 161: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Diarrhö“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

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

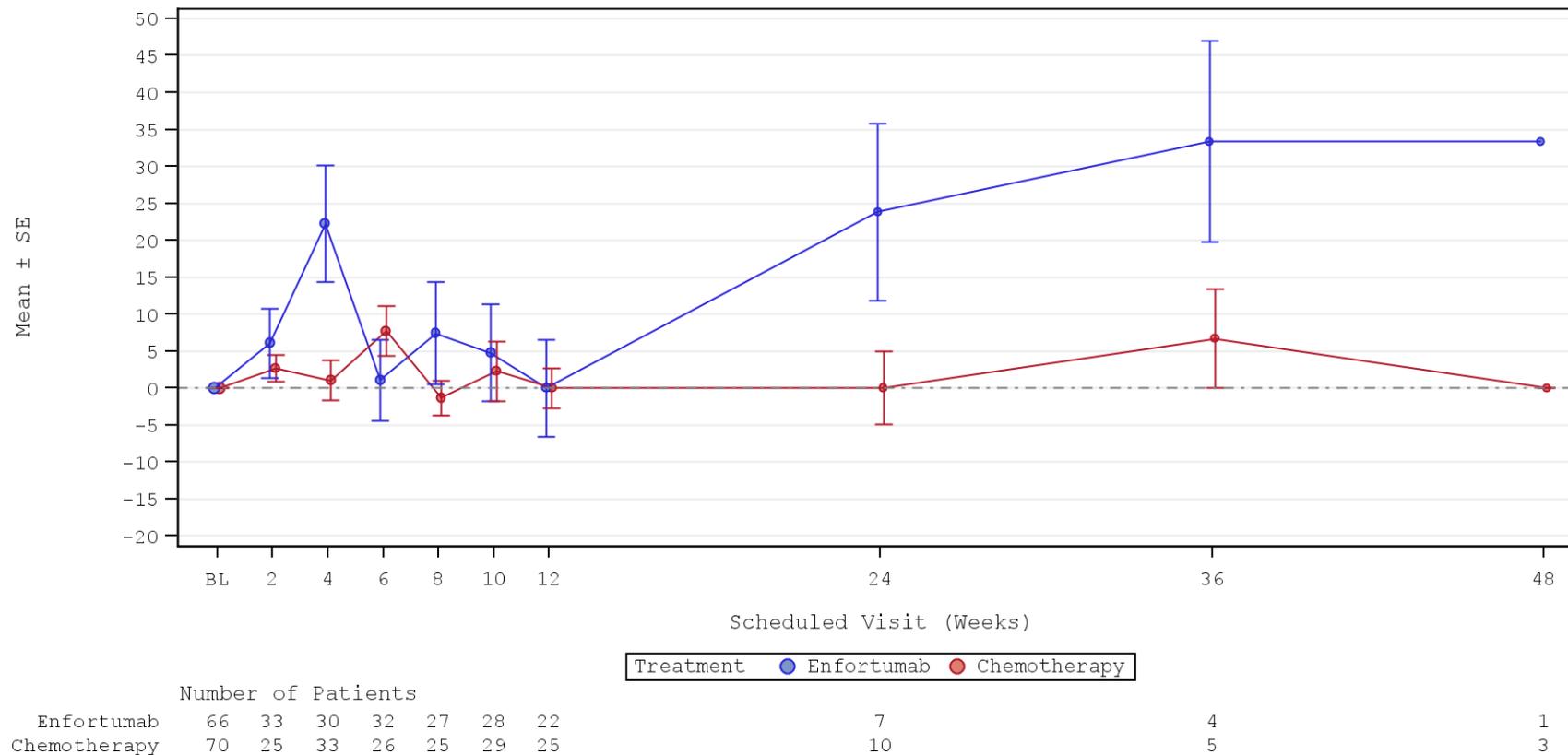


Abbildung 162: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Diarrhö“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (54)

#### 4.3.1.3.2.6.7 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten“ für die Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq$  10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Time-to-event Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung <math>\geq</math> 10 Punkte)</b>					
<b>Lebermetastasen</b>					
ja	33/93 (35,5)	2,40 [1,31; n. e.]	17/95 (17,9)	n. e. [5,32; n. e.]	1,84 [1,02; 3,31] p = 0,0337
nein	48/208 (23,1)	n. e. [8,15; n. e.]	55/212 (25,9)	n. e. [5,42; n. e.]	0,74 [0,50; 1,09] p = 0,1258
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0111</b>
Quelle: (49)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.					

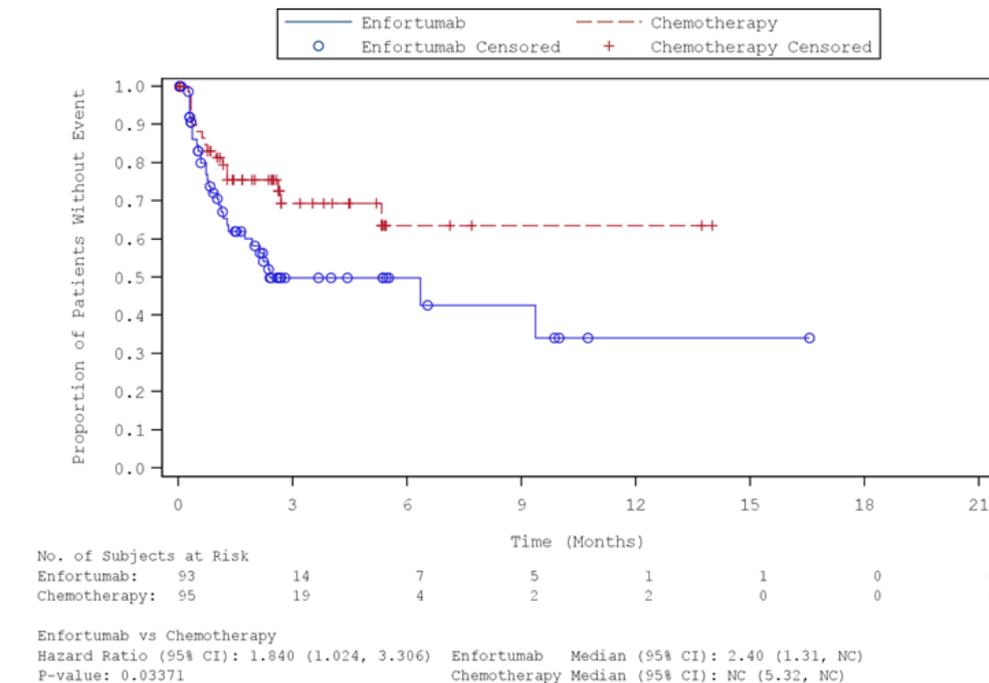


Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (ja)“ für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

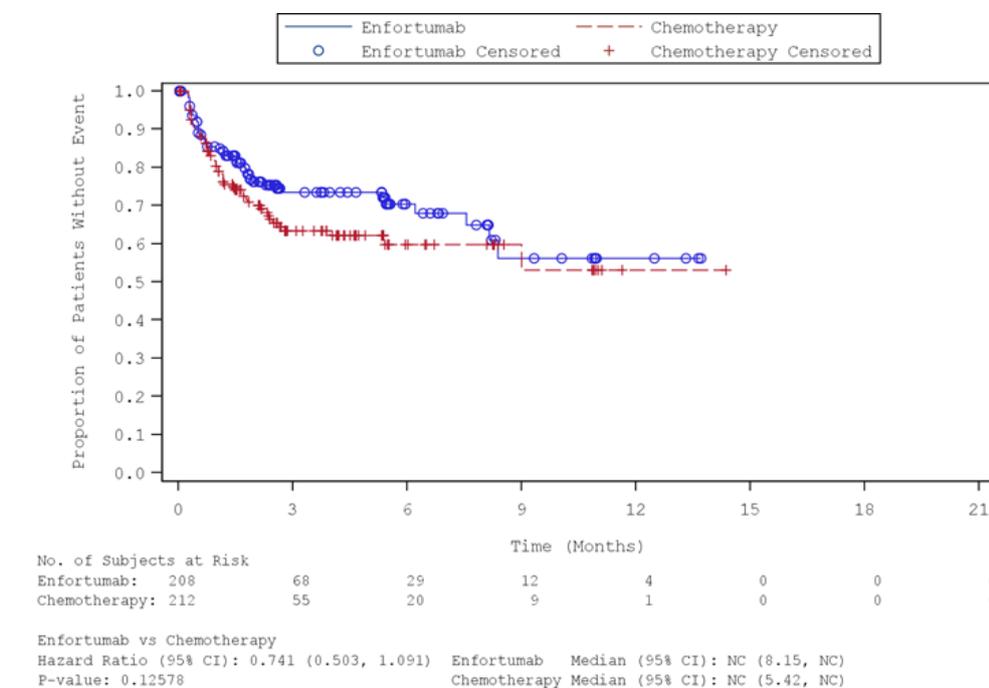


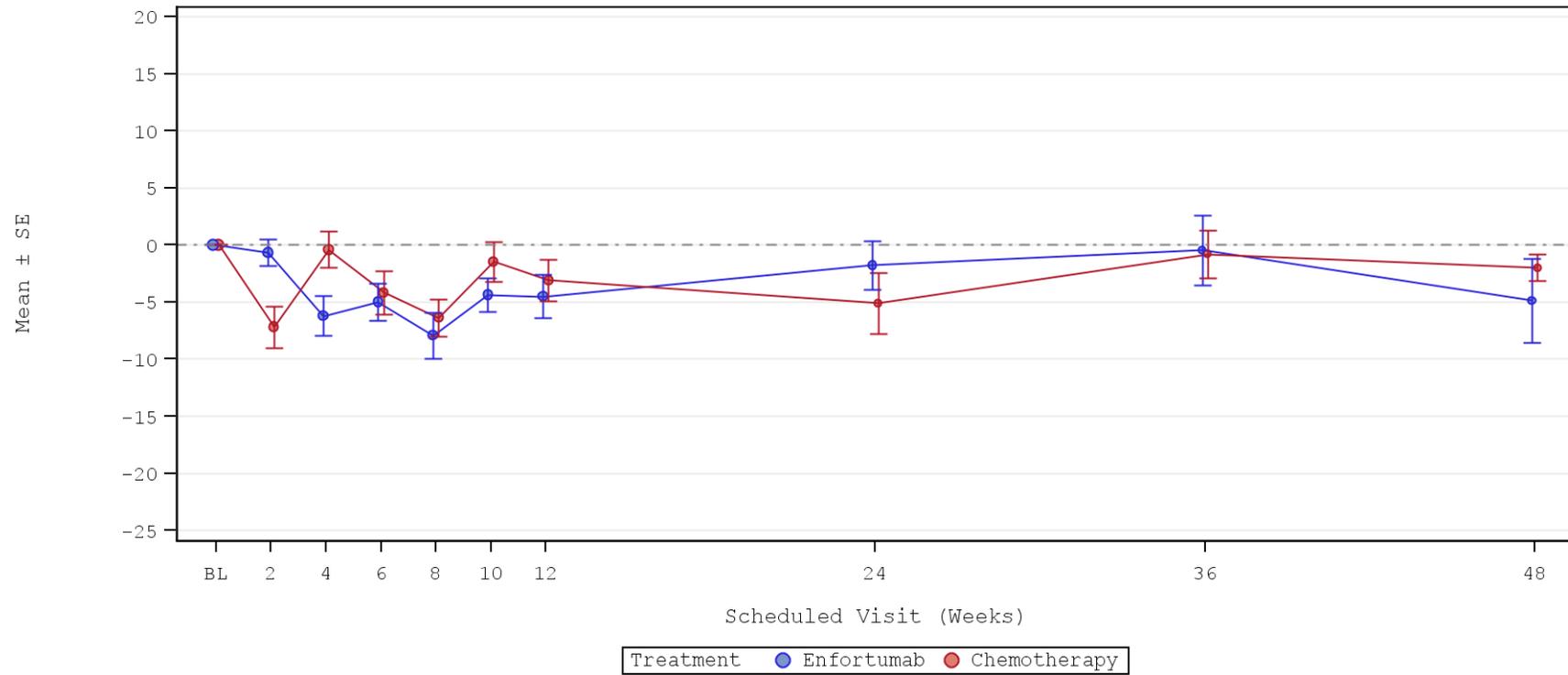
Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (nein)“ für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

**4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „EQ-5D VAS“ – RCT**

Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

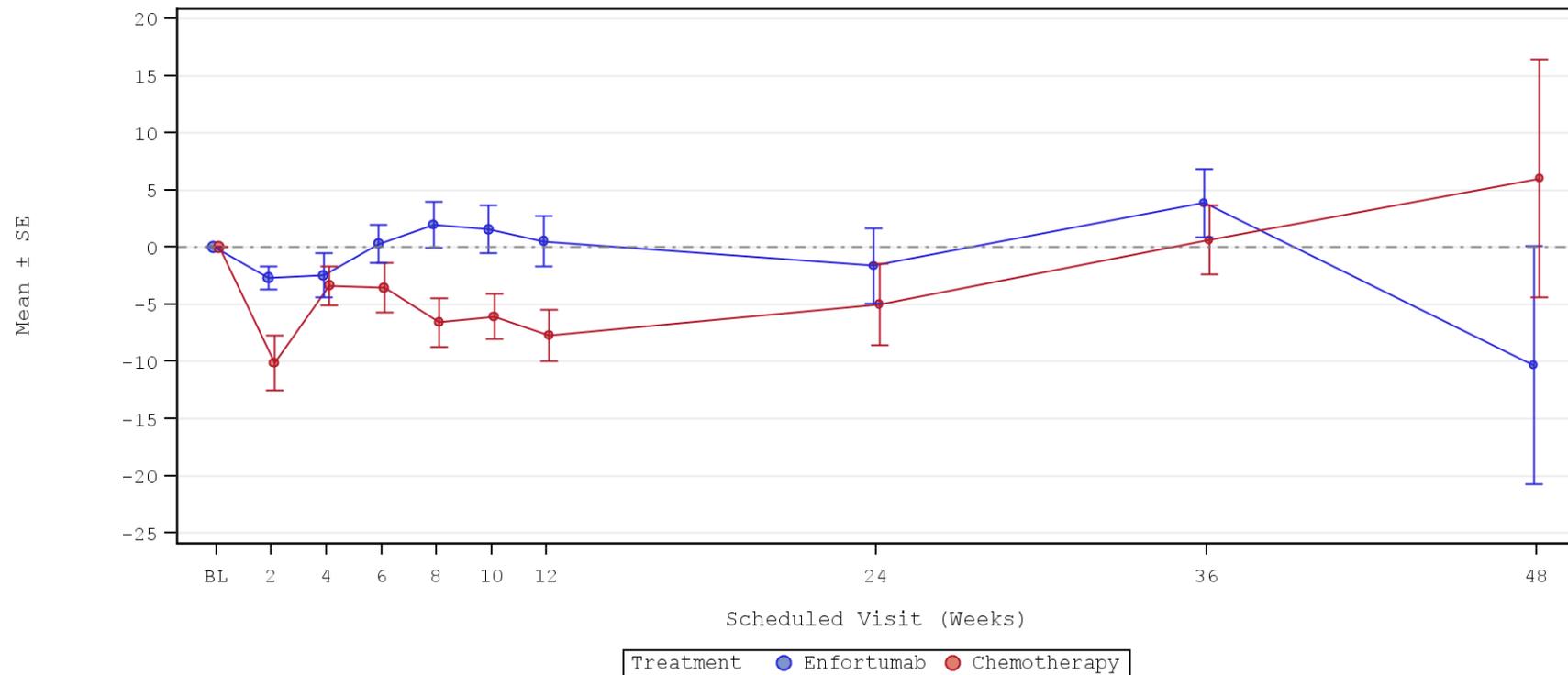
Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin			Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)			Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	
	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD (95 %-KI) p-Wert	Hedges' g (95 %-KI)
<b>EQ-5D VAS</b>								
<b>ECOG PS</b>								
0	98	73,10 (16,36)	-4,73 (1,10)	89	75,17 (17,10)	-3,36 (1,16)	-1,38 [-4,51; 1,76] p = 0,3877	-0,10 [-0,39; 0,18]
1	130	64,58 (18,24)	-0,85 (0,99)	103	66,80 (18,37)	-5,92 (1,11)	5,07 [2,15; 7,99] p = 0,0007	0,34 [0,08; 0,60]
<b>Interaktions-p-Wert</b>							<b>p = 0,0045</b>	–
Quelle: (53)								
Abkürzungen: LS-MD: <i>Least Square-Mean Difference</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> ).								

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



	Number of Patients									
Enfortumab	108	79	70	73	64	67	56	33	17	8
Chemotherapy	114	64	76	73	57	56	54	18	5	3

Abbildung 165: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
Quelle: (54)



	Number of Patients						
Enfortumab	159	97	82	92	73	81	68
Chemotherapy	156	66	75	68	56	54	48

Abbildung 166: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (54)

#### 4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLC-C30“ – RCT

##### 4.3.1.3.2.8.1 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLC-C30 – Globaler Gesundheitsstatus“ – RCT

Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Time-to-event Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)  HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	
<b>Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung <math>\geq 10</math> Punkte)</b>					
<i>Alter-1</i>					
< 65 Jahre	58/108 (53,7)	1,45 [0,82; 2,17]	43/111 (38,7)	2,17 [0,99; 5,36]	1,16 [0,78; 1,73] p = 0,4660
$\geq 65$ Jahre	104/193 (53,9)	1,41 [1,02; 1,94]	113/196 (57,7)	0,95 [0,62; 1,12]	0,66 [0,51; 0,87] p = 0,0026
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0206</b>
Quelle: (49)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.					

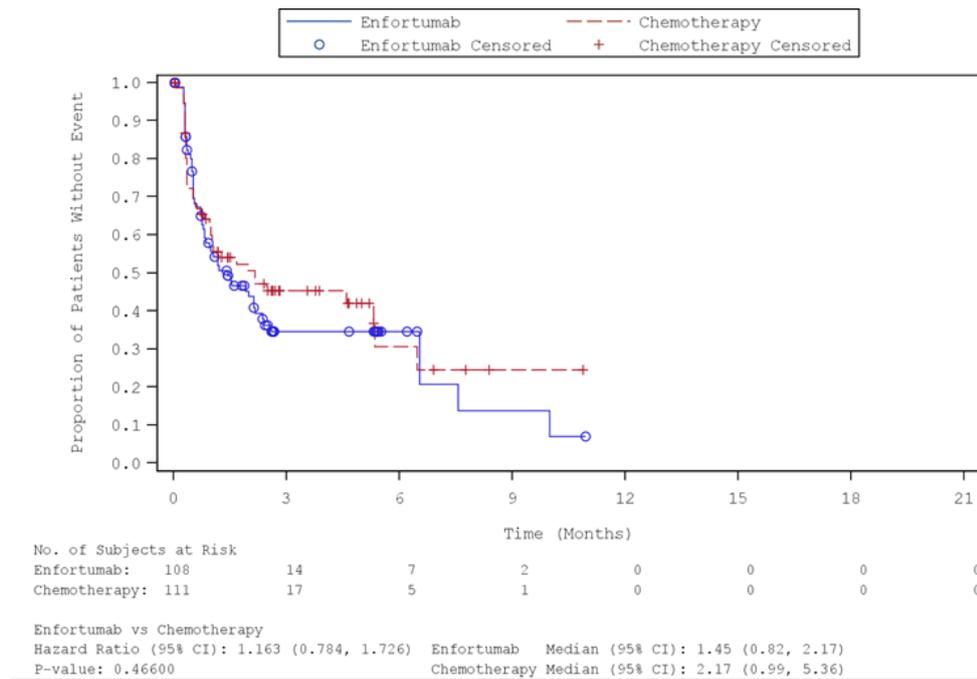


Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

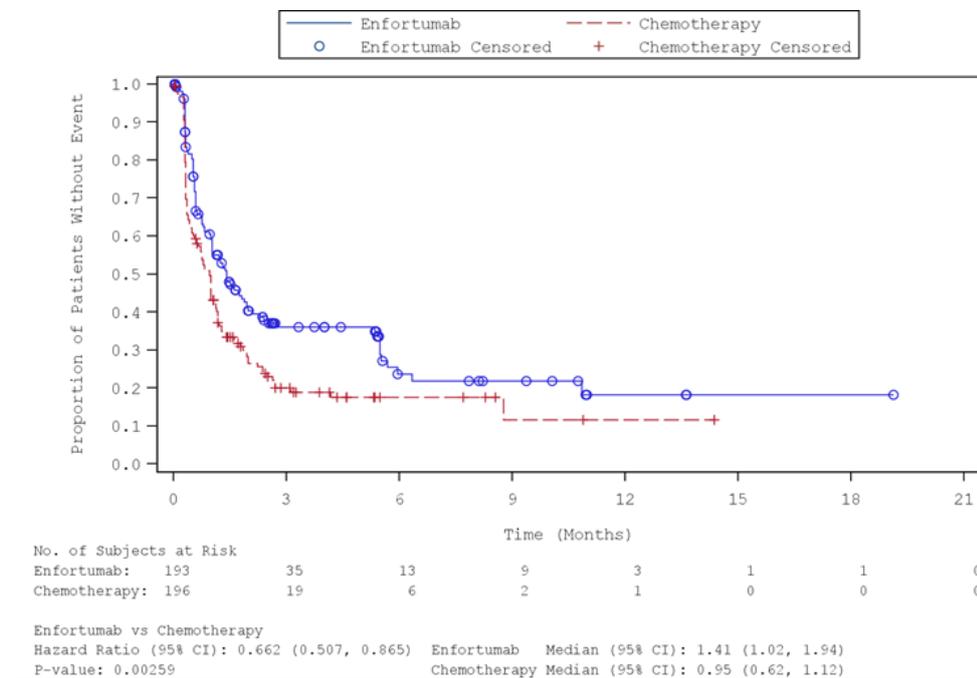


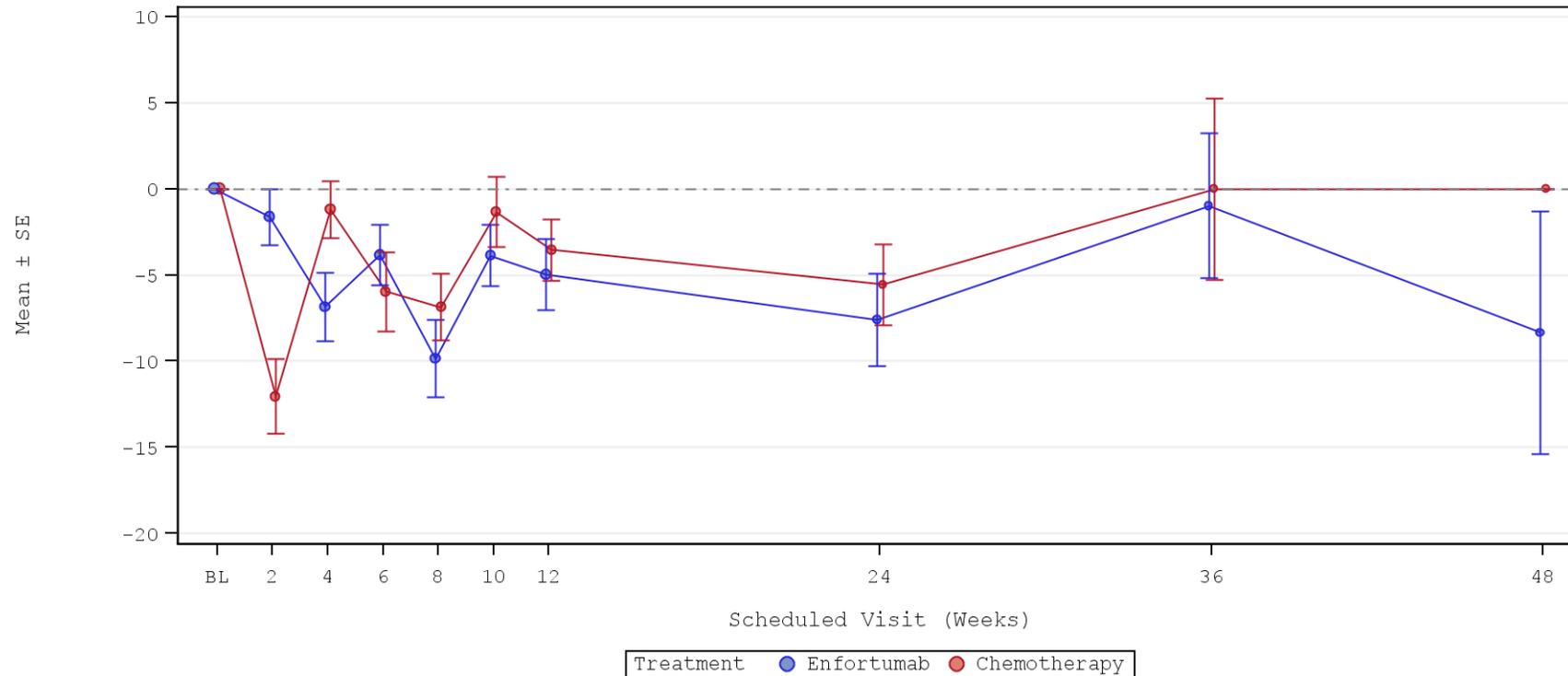
Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 ( $\geq 65$  Jahre)“ für den Endpunkt „Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

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

Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Globaler Gesundheitsstatus“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin			Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)			Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	
	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD (95 %-KI) p-Wert	Hedges' g (95 %-KI)
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>								
<i>ECOG PS</i>								
0	102	69,61 (17,58)	-5,35 (1,16)	92	71,47 (17,26)	-6,16 (1,23)	0,82 [-2,51; 4,14] p = 0,6297	0,05 [-0,23; 0,33]
1	130	60,45 (19,39)	-1,33 (1,06)	104	63,38 (18,74)	-8,61 (1,19)	7,28 [4,15; 10,41] p < 0,0001	0,44 [0,18; 0,70]
<b>Interaktions-p-Wert</b>							<b>p = 0,0322</b>	–
Quelle: (53) Abkürzungen: LS-MD: <i>Least Square-Mean Difference</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> ).								

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

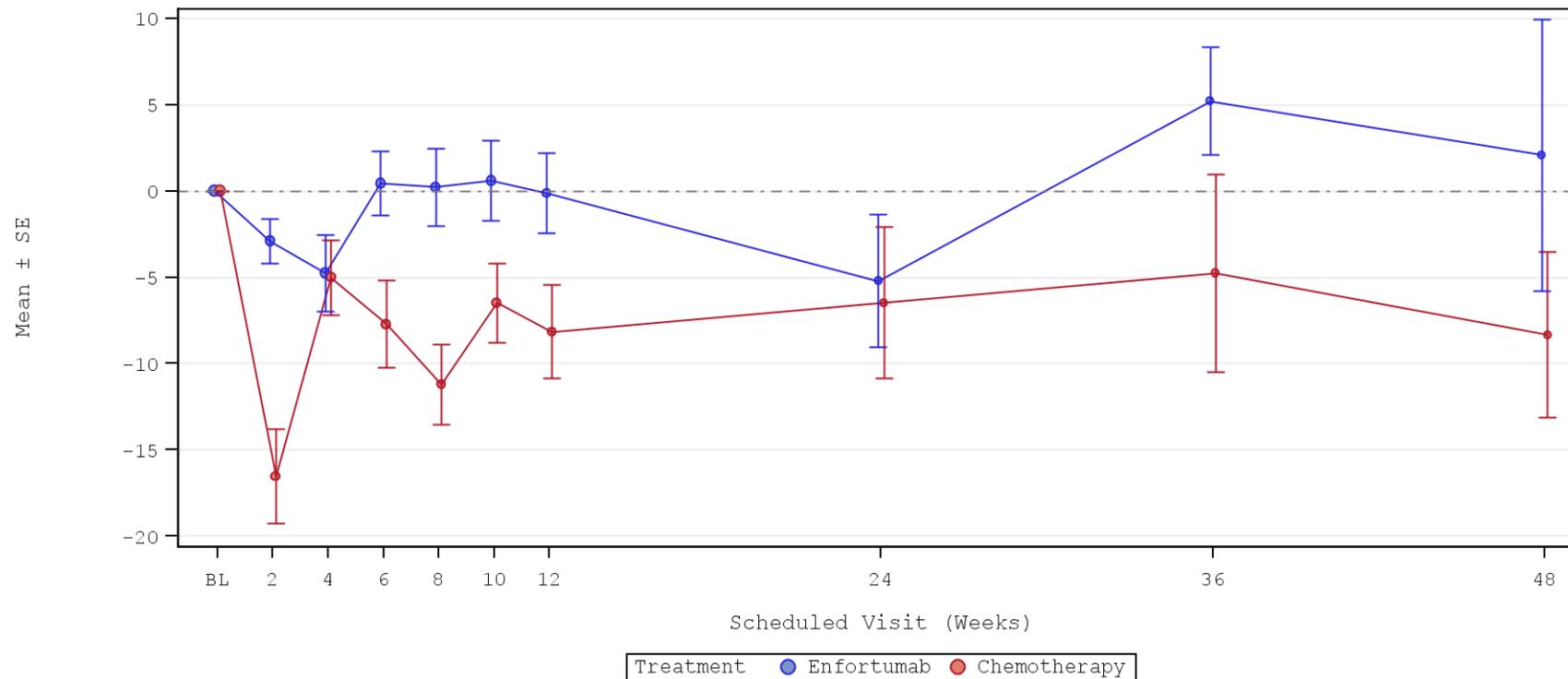


	Number of Patients									
Enfortumab	112	82	73	76	66	69	57	34	17	8
Chemotherapy	115	65	77	74	57	56	54	18	5	3

Abbildung 169: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „Globaler Gesundheitsstatus“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

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



	Number of Patients						
Enfortumab	161	95	84	94	75	83	70
Chemotherapy	157	64	75	67	55	54	48

Abbildung 170: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „Globaler Gesundheitsstatus“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

#### 4.3.1.3.2.8.2 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLC-C30 – Körperliche Funktion“ – RCT

Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Time-to-event Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung <math>\geq 10</math> Punkte)</b>					
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	39/87 (44,8)	5,45 [1,41; 10,97]	66/117 (56,4)	1,18 [0,82; 1,94]	0,53 [0,36; 0,80] p = 0,0016
Paclitaxel	83/141 (58,9)	1,12 [0,79; 2,14]	52/112 (46,4)	1,54 [1,18; 2,17]	1,05 [0,74; 1,48] p = 0,7865
Vinflunin	31/73 (42,5)	2,43 [1,25; 5,52]	33/78 (42,3)	1,51 [0,79; 2,73]	0,85 [0,52; 1,40] p = 0,4664
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0427</b>
Quelle: (49)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.					

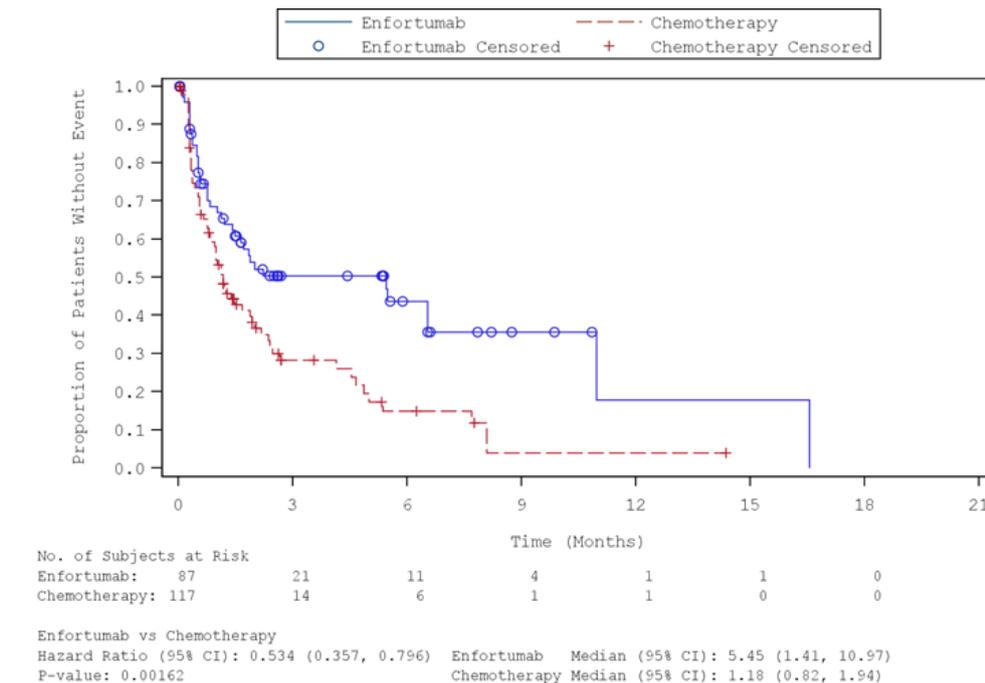


Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

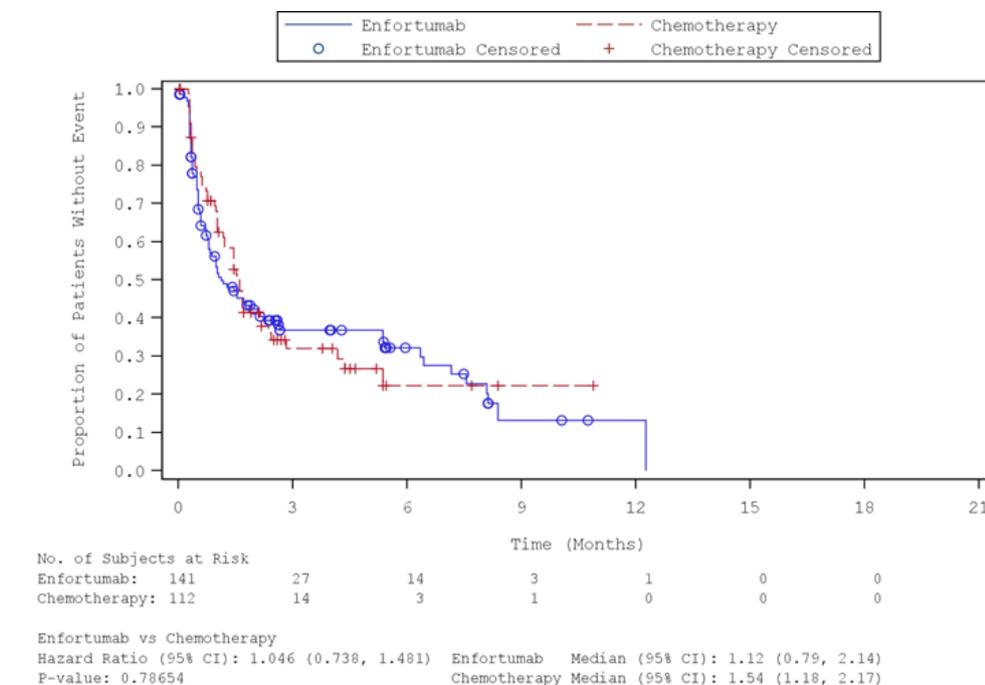


Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

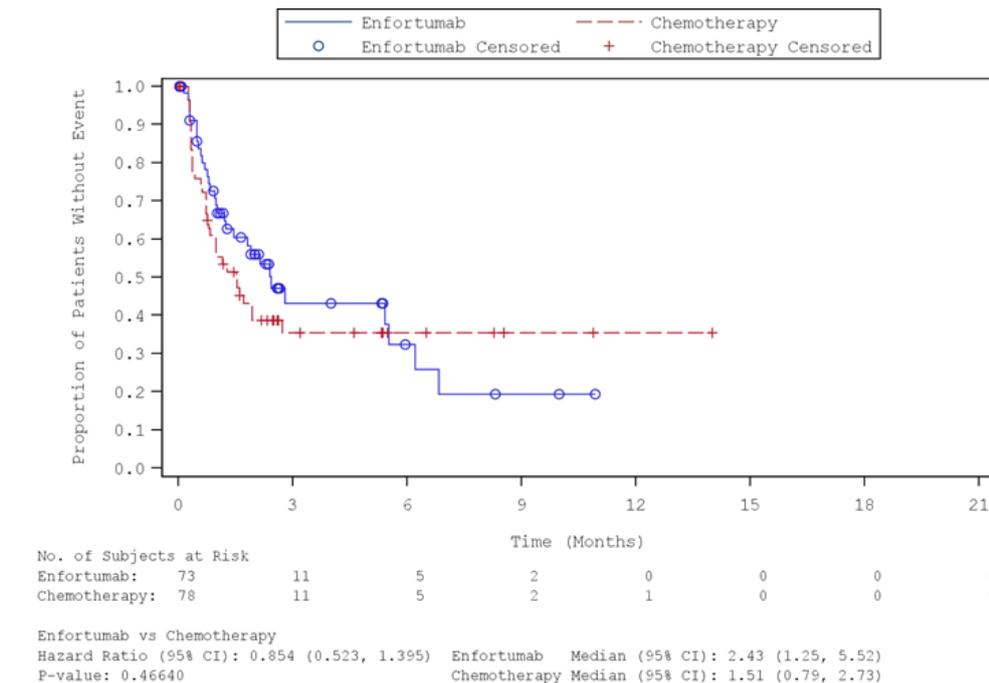


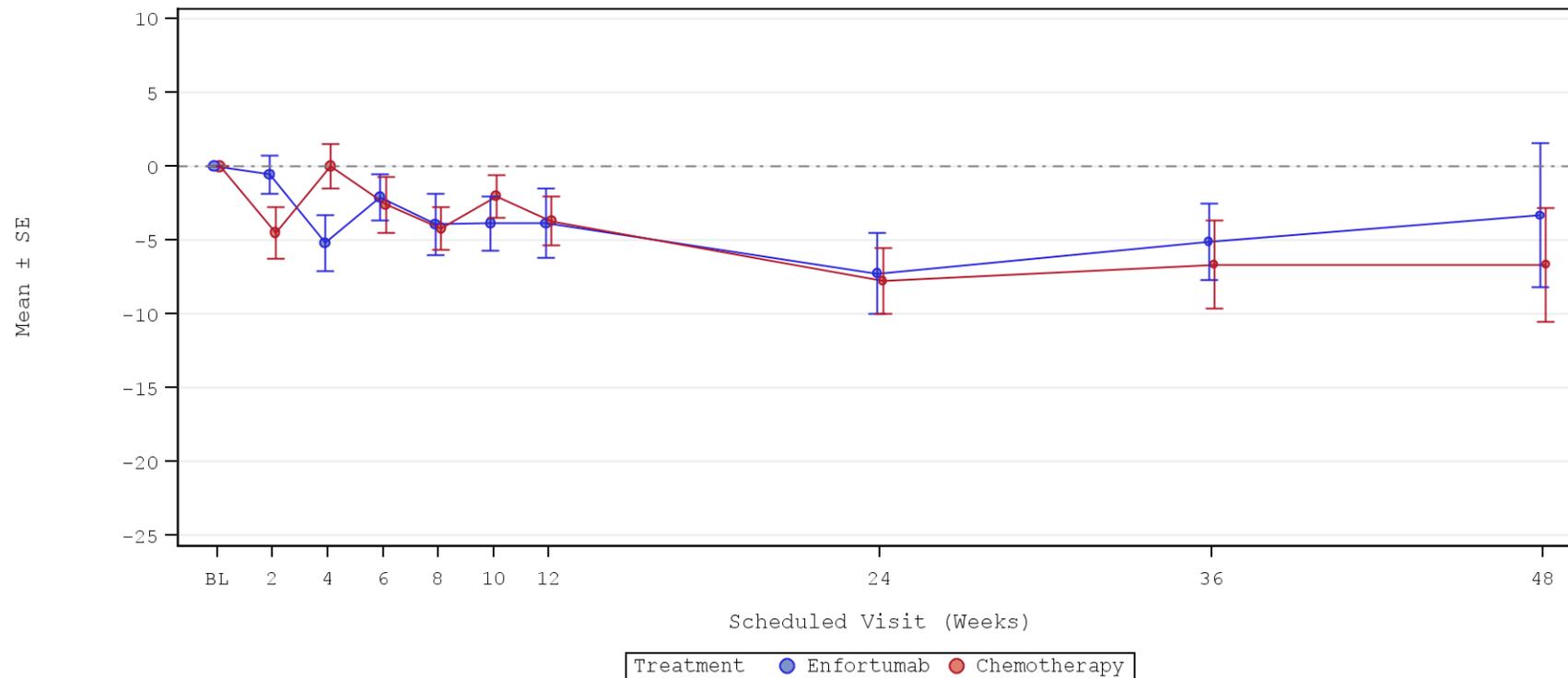
Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

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

Tabelle 4-112: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Körperliche Funktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin			Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)			Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	
	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD (95 %-KI) p-Wert	Hedges' g (95 %-KI)
<b>Körperliche Funktion</b>								
<i>ECOG PS</i>								
0	102	85,29 (14,14)	-4,43 (1,23)	92	83,99 (15,88)	-4,25 (1,31)	-0,18 [-3,71; 3,34] p = 0,9194	-0,01 [-0,29; 0,27]
1	130	69,08 (22,72)	-1,18 (1,11)	104	71,73 (21,95)	-7,57 (1,26)	6,39 [3,09; 9,69] p = 0,0002	0,38 [0,12; 0,64]
<b>Interaktions-p-Wert</b>							<b>p = 0,0210</b>	–
<b>Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien</b>								
1-2	203	75,63 (21,46)	-2,38 (0,91)	169	78,07 (19,44)	-6,99 (1,00)	4,61 [1,95; 7,27] p = 0,0007	0,30 [0,09; 0,50]
≥ 3	29	80,23 (17,13)	-4,92 (2,31)	27	73,83 (24,80)	-0,28 (2,50)	-4,64 [-11,33; 2,05] p = 0,1734	-0,28 [-0,80; 0,24]
<b>Interaktions-p-Wert</b>							<b>p = 0,0388</b>	–
Quelle: (53) Abkürzungen: LS-MD: <i>Least Square-Mean Difference</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> ).								

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



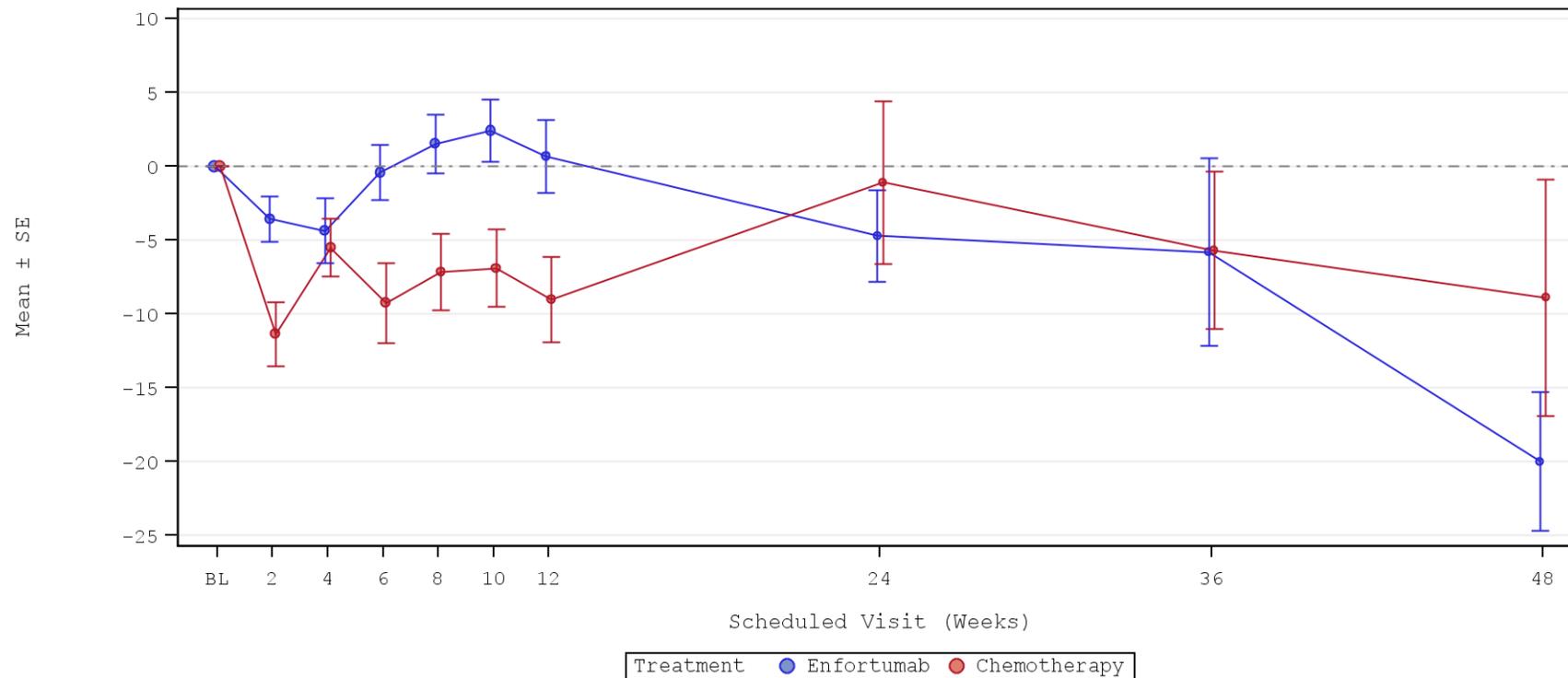
	Number of Patients						
Enfortumab	112	82	73	76	66	69	57
Chemotherapy	115	65	77	74	57	56	54

	34	17	8
	18	5	3

Abbildung 174: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „Körperliche Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

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

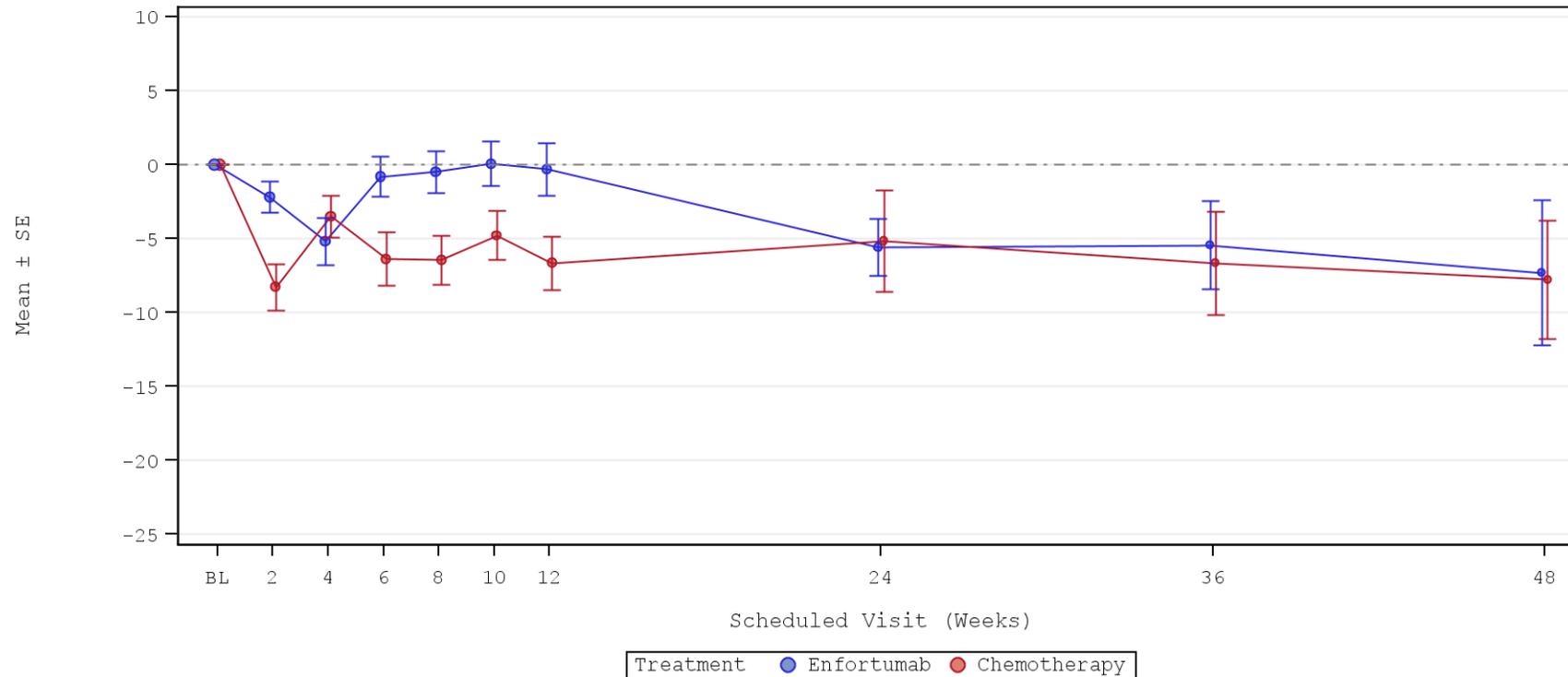


	Number of Patients						
Enfortumab	161	95	84	94	75	83	70
Chemotherapy	157	64	75	67	55	54	48

Abbildung 175: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „Körperliche Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

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



	Number of Patients						
Enfortumab	236	154	136	145	119	129	107
Chemotherapy	237	111	131	121	97	97	90

Abbildung 176: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (1-2)“ für den Endpunkt „Körperliche Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

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

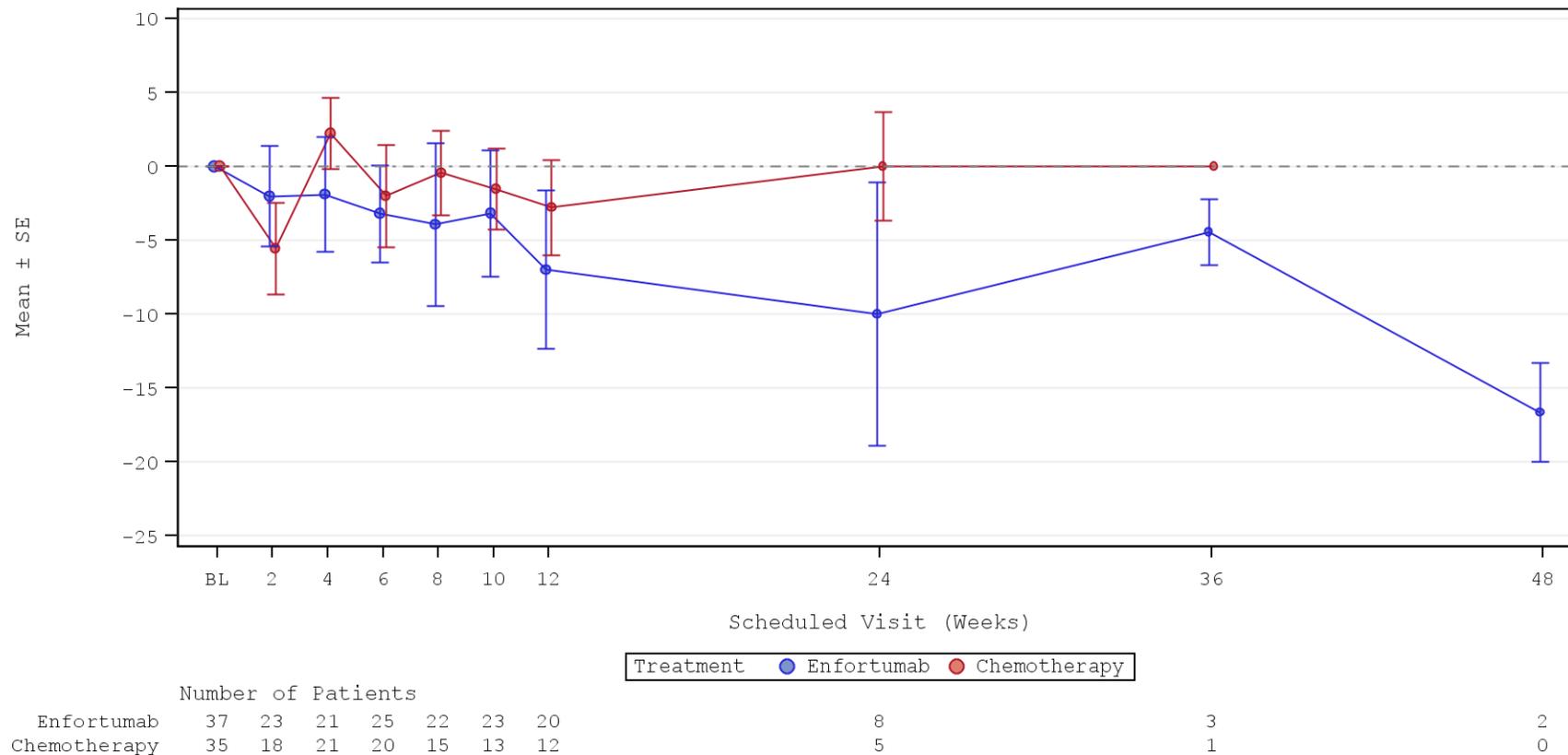


Abbildung 177: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (≥ 3)“ für den Endpunkt „Körperliche Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (54)

#### 4.3.1.3.2.8.3 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLC-C30 – Rollenfunktion“ für die Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Time-to-event Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)  HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	
<b>Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung <math>\geq 10</math> Punkte)</b>					
<i>Alter-2</i>					
< 75 Jahre	139/249 (55,8)	1,25 [0,89; 1,91]	132/239 (55,2)	0,79 [0,69; 1,02]	0,71 [0,56; 0,90] p = 0,0047
$\geq 75$ Jahre	35/52 (67,3)	0,56 [0,33; 0,79]	43/68 (63,2)	0,76 [0,53; 1,15]	1,33 [0,85; 2,08] p = 0,2119
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0149</b>
Quelle: (49)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.					

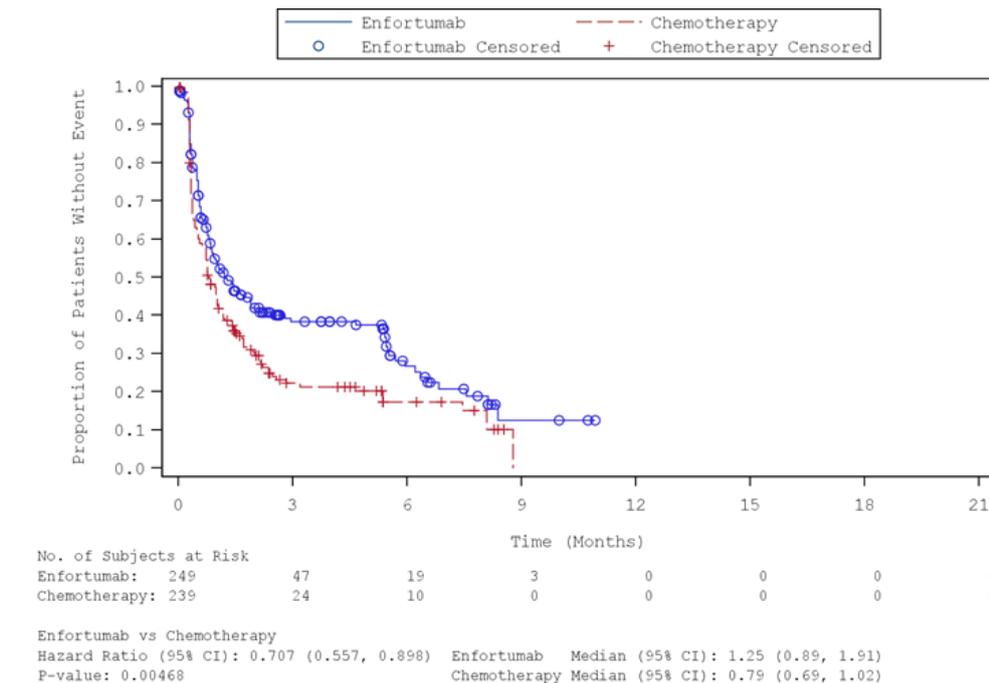


Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

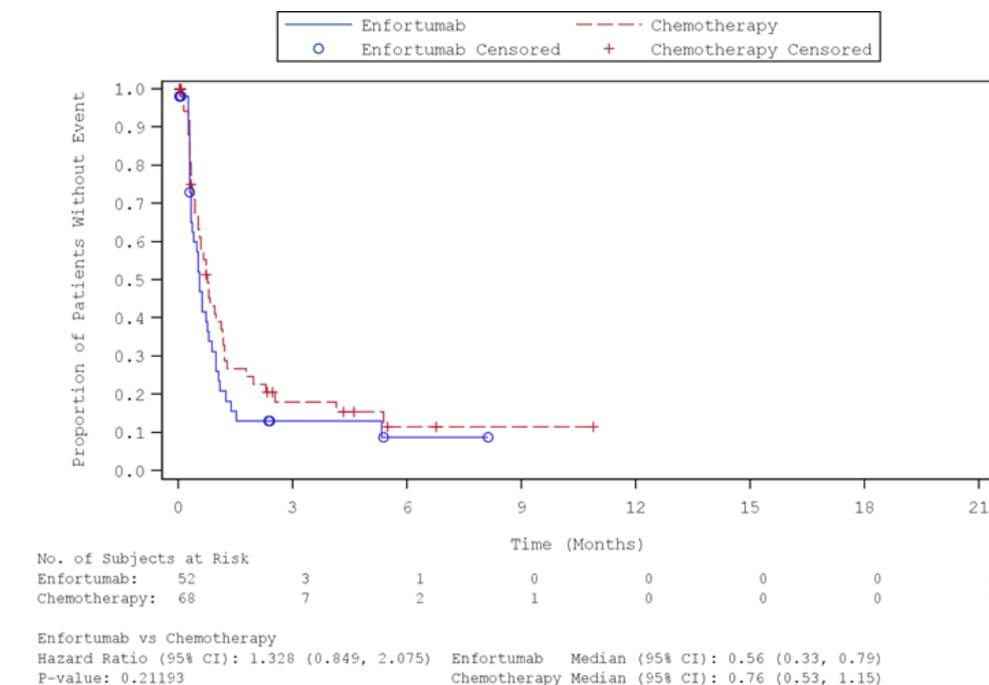


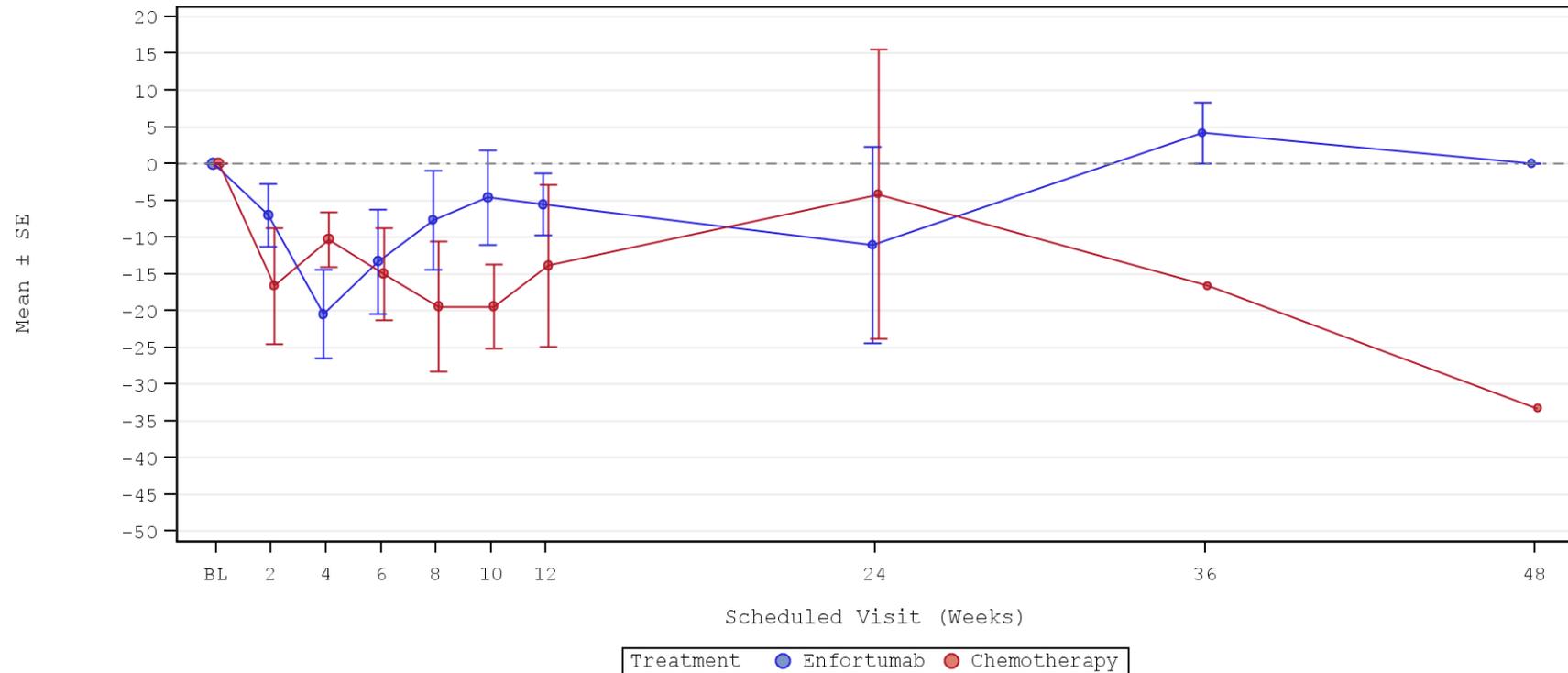
Abbildung 179: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

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

Tabelle 4-114: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Rollenfunktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin			Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)			Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	
	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD (95 %-KI) p-Wert	Hedges' g (95 %-KI)
<b>Rollenfunktion</b>								
<b>Region</b>								
Vereinigte Staaten	28	83,93 (23,34)	-9,46 (3,42)	24	85,42 (21,60)	-15,60 (3,68)	6,15 [-3,73; 16,02] p = 0,2220	0,28 [-0,26; 0,82]
Westeuropa	90	73,89 (28,60)	-6,91 (1,87)	70	71,19 (30,29)	-17,03 (2,16)	10,13 [4,51; 15,75] p = 0,0004	0,41 [0,10; 0,73]
Sonstige	114	75,29 (26,16)	-6,60 (1,65)	102	76,47 (21,67)	-6,58 (1,75)	-0,02 [-4,75; 4,71] p = 0,9939	-0,00 [-0,27; 0,27]
<b>Interaktions-p-Wert</b>							<b>p = 0,0248</b>	–
Quelle: (53)								
Abkürzungen: LS-MD: <i>Least Square-Mean Difference</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> ).								

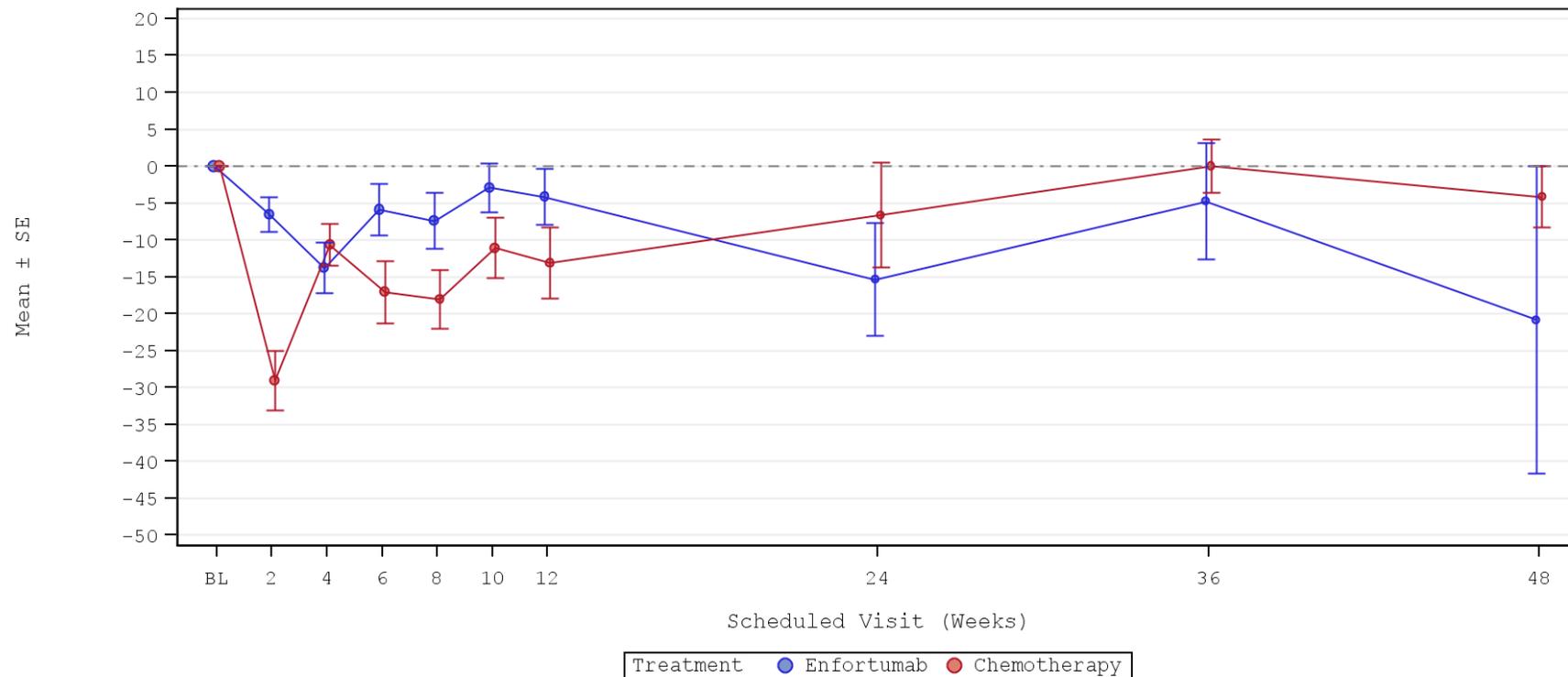
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



	Number of Patients						
Enfortumab	38	19	13	15	13	18	15
Chemotherapy	36	9	21	20	12	12	12

Abbildung 180: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „Rollenfunktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (54)

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

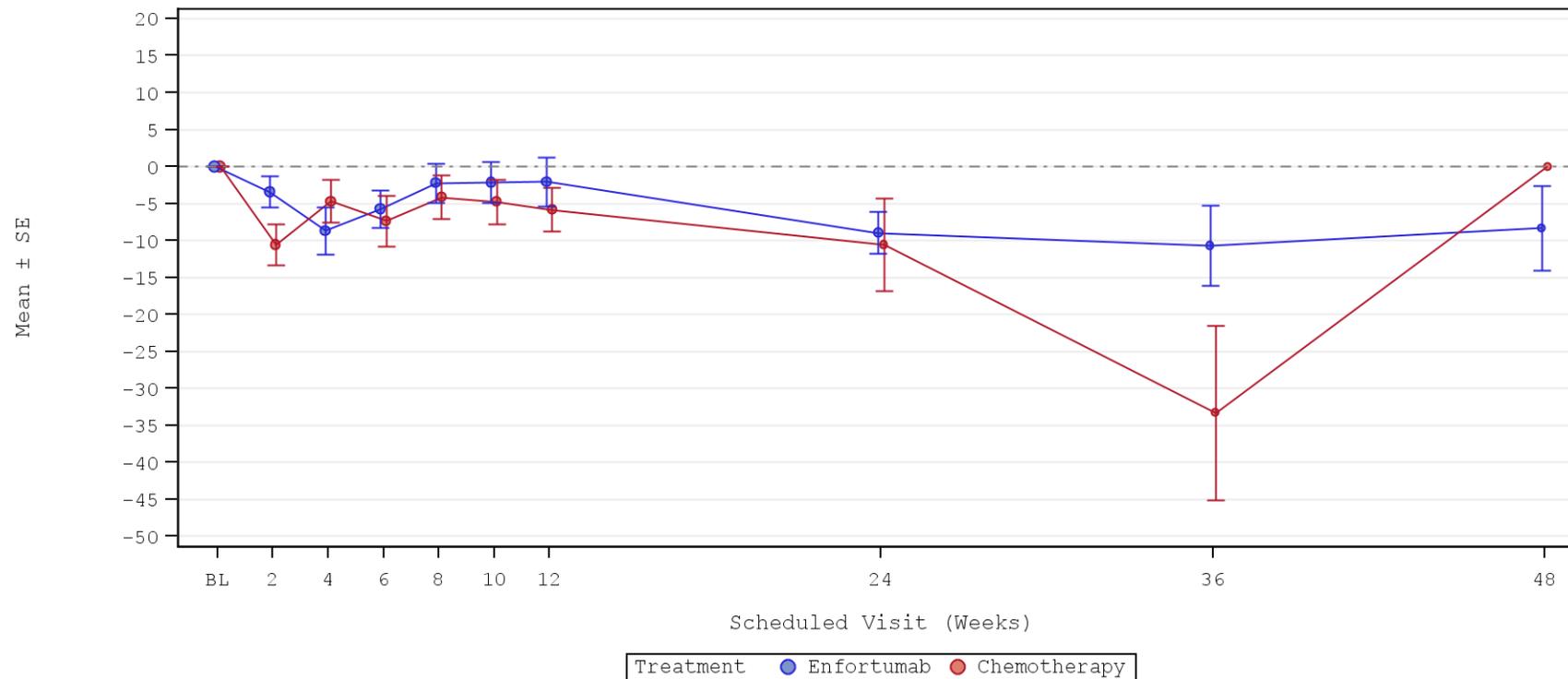


	Number of Patients							
Enfortumab	109	61	58	65	54	57	48	
Chemotherapy	108	43	50	42	36	39	33	

Abbildung 181: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Rollenfunktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

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



	Number of Patients						
Enfortumab	126	97	86	90	74	77	64
Chemotherapy	128	77	81	79	64	59	57

	39	14	6
	22	4	1

Abbildung 182: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Rollenfunktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

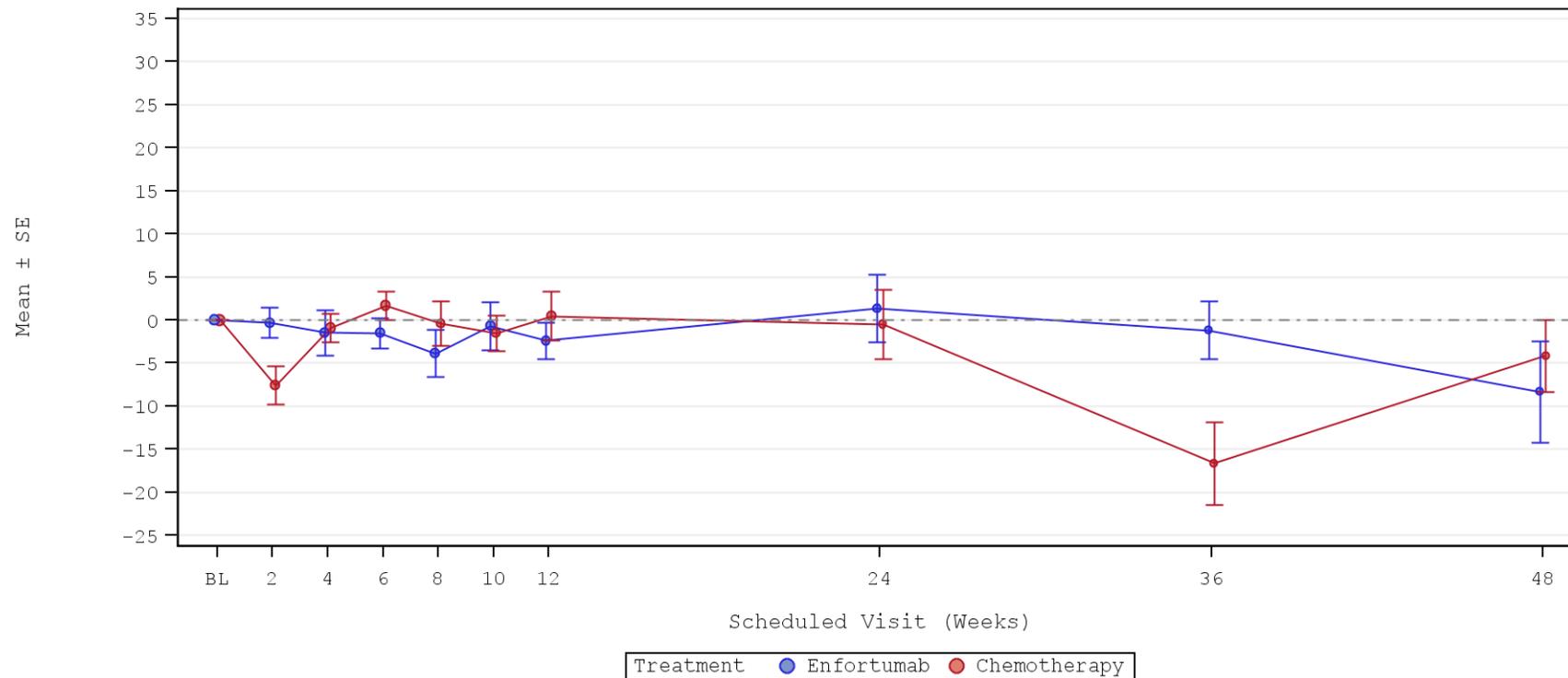
Quelle: (54)

#### 4.3.1.3.2.8.4 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLC-C30 – Emotionale Funktion“ – RCT

Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Emotionale Funktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin			Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)			Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	
	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD (95 %-KI) p-Wert	Hedges' g (95 %-KI)
<b>Emotionale Funktion</b>								
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>								
Docetaxel	65	80,90 (18,85)	-1,40 (1,48)	77	80,52 (17,29)	-2,39 (1,39)	0,99 [-3,00; 4,97] p = 0,6267	0,07 [-0,26; 0,40]
Paclitaxel	115	75,65 (21,75)	2,58 (1,11)	72	78,12 (20,14)	1,78 (1,41)	0,80 [-2,72; 4,33] p = 0,6540	0,05 [-0,24; 0,34]
Vinflunin	52	78,37 (20,96)	3,46 (1,70)	47	72,16 (24,34)	-3,95 (1,78)	7,41 [2,57; 12,24] p = 0,0027	0,44 [0,04; 0,83]
<b>Interaktions-p-Wert</b>							<b>p = 0,0155</b>	–
Quelle: (53)								
Abkürzungen: LS-MD: <i>Least Square-Mean Difference</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> ).								

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



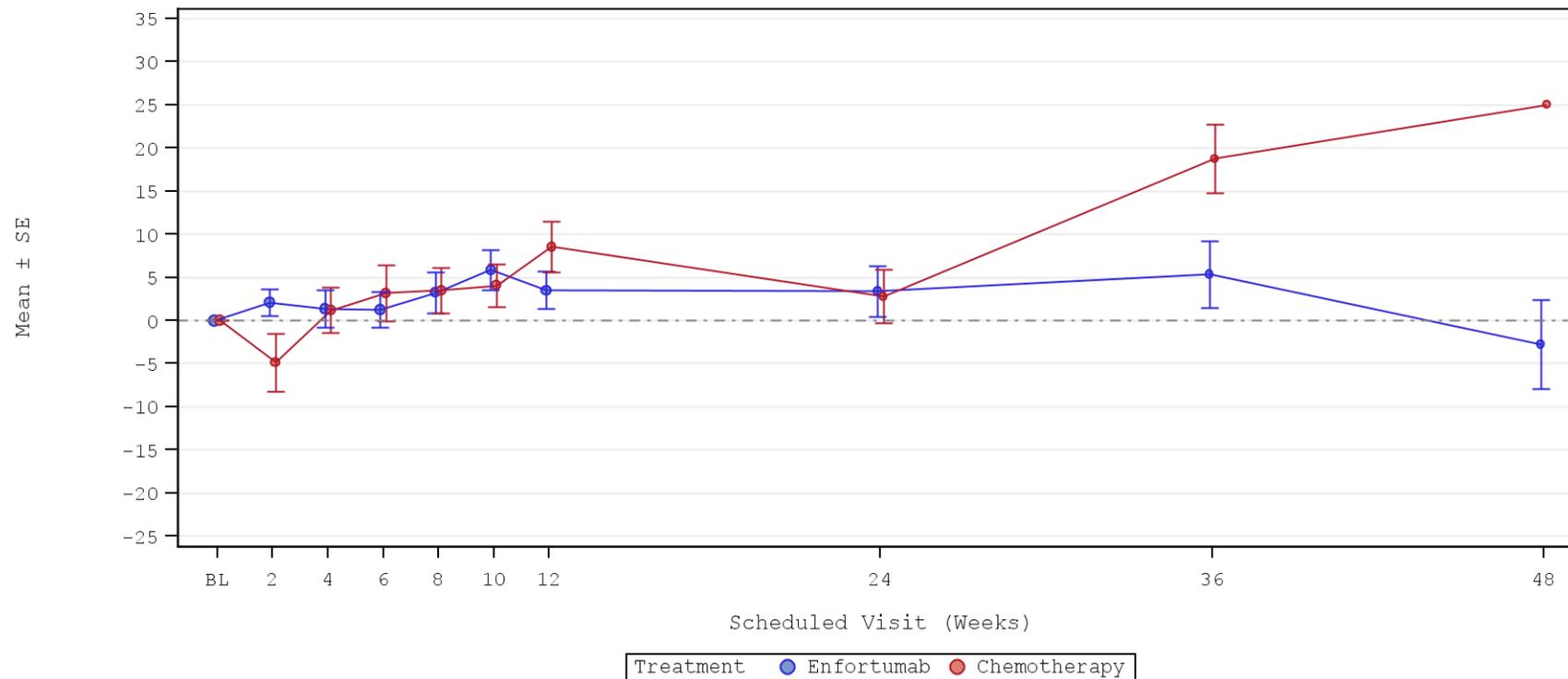
	Number of Patients						
Enfortumab	76	53	45	50	47	47	38
Chemotherapy	107	56	63	60	39	38	36

	19	7	5
	17	3	2

Abbildung 183: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Emotionale Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

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

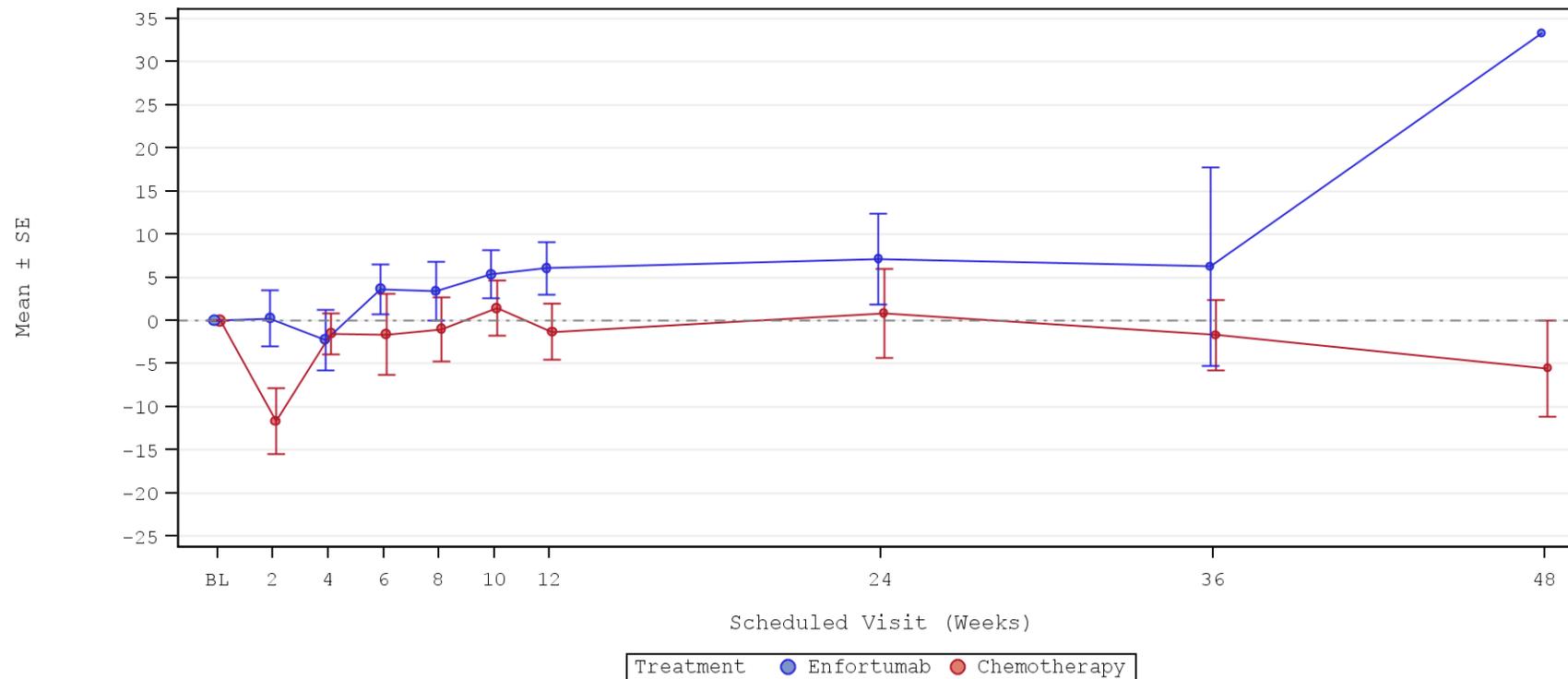


	Number of Patients						
Enfortumab	131	91	82	88	67	77	67
Chemotherapy	95	48	56	55	48	43	41

Abbildung 184: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Emotionale Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

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



	Number of Patients						
Enfortumab	66	33	30	32	27	28	22
Chemotherapy	70	25	33	26	25	29	25

Abbildung 185: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Emotionale Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

#### 4.3.1.3.2.8.5 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLC-C30 – Kognitive Funktion“ – RCT

Tabelle 4-116: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Time-to-event Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung <math>\geq 10</math> Punkte)</b>					
<b>Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung</b>					
Responder	34/61 (55,7)	1,74 [1,22; 2,63]	35/50 (70,0)	1,02 [0,76; 1,51]	0,59 [0,37; 0,94] p = 0,0262
non-Responder	108/207 (52,2)	1,48 [0,99; 2,20]	90/215 (41,9)	1,48 [1,02; 2,37]	1,10 [0,83; 1,46] p = 0,4929
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0238</b>
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	43/87 (49,4)	2,20 [1,41; 5,52]	61/117 (52,1)	1,05 [0,79; 1,74]	0,69 [0,47; 1,02] p = 0,0565
Paclitaxel	86/141 (61,0)	1,08 [0,82; 1,74]	50/112 (44,6)	1,51 [1,18; 3,78]	1,30 [0,92; 1,84] p = 0,1339
Vinflunin	26/73 (35,6)	5,95 [1,45; n. e.]	32/78 (41,0)	1,28 [0,76; n. e.]	0,70 [0,41; 1,17] p = 0,1902
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0308</b>
Quelle: (49)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.					

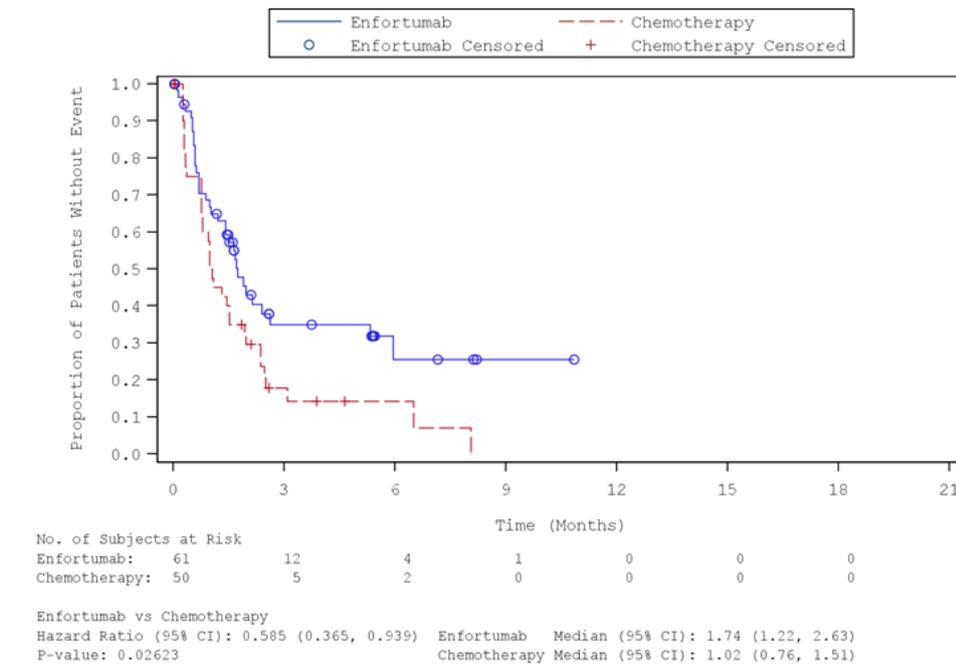


Abbildung 186: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (52)

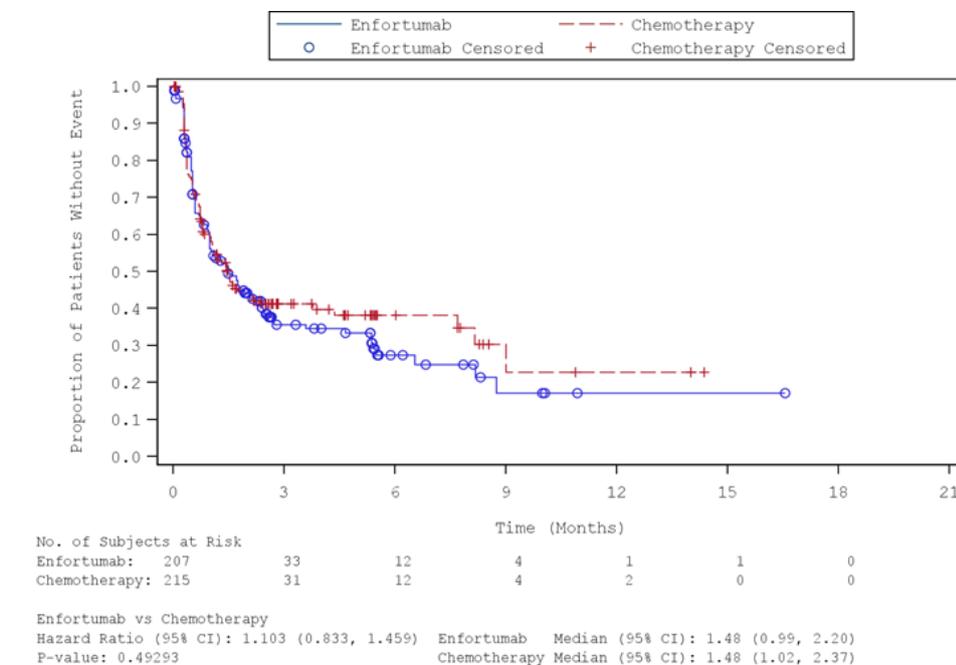


Abbildung 187: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (non-Responder)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (52)

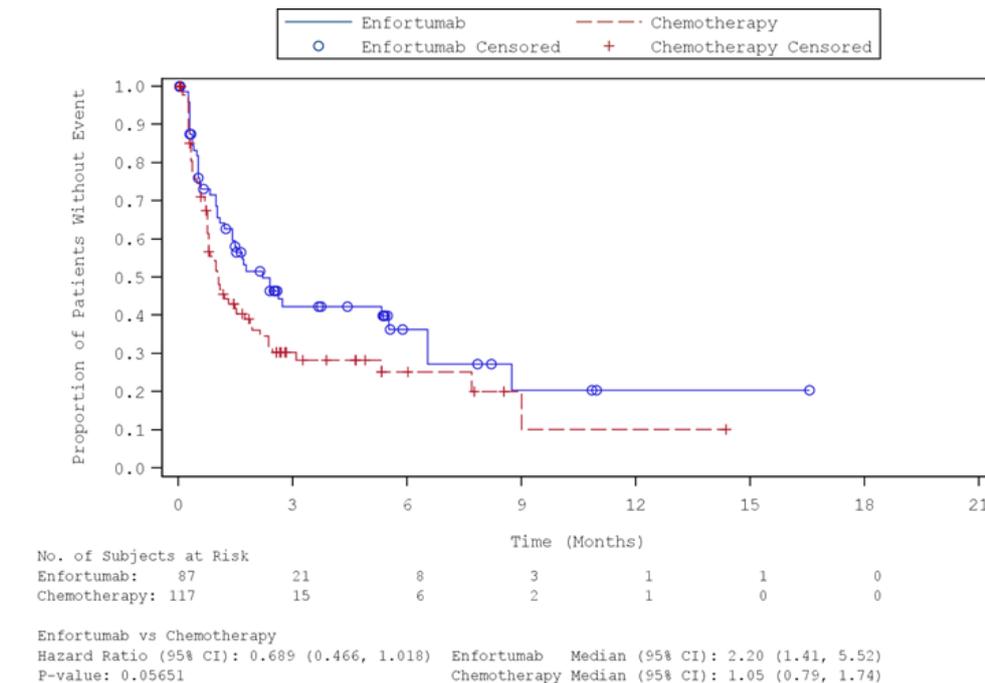


Abbildung 188: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

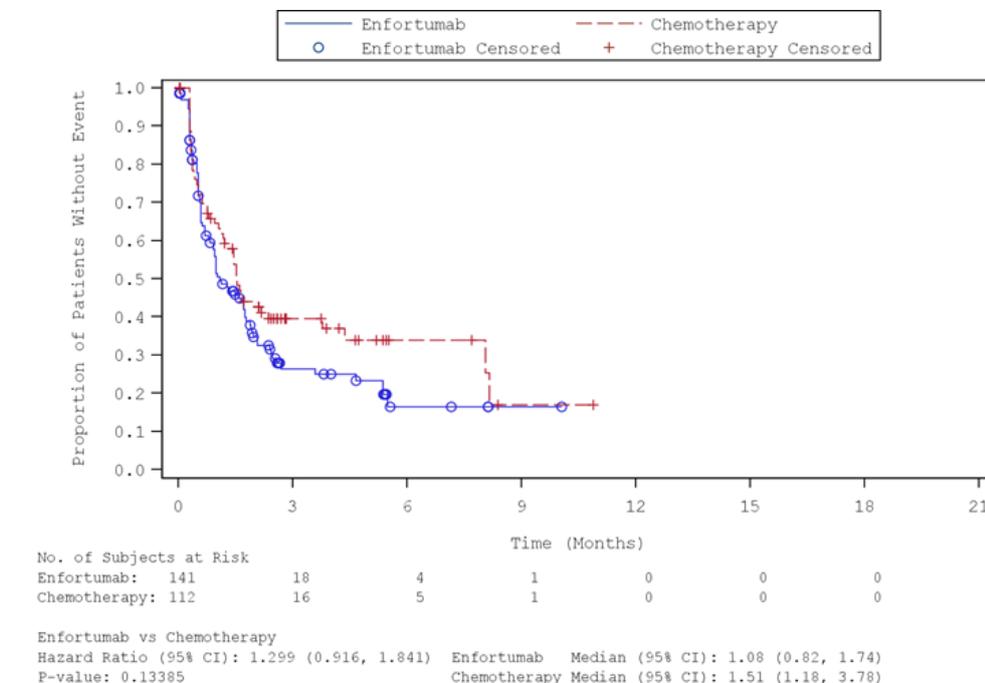


Abbildung 189: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

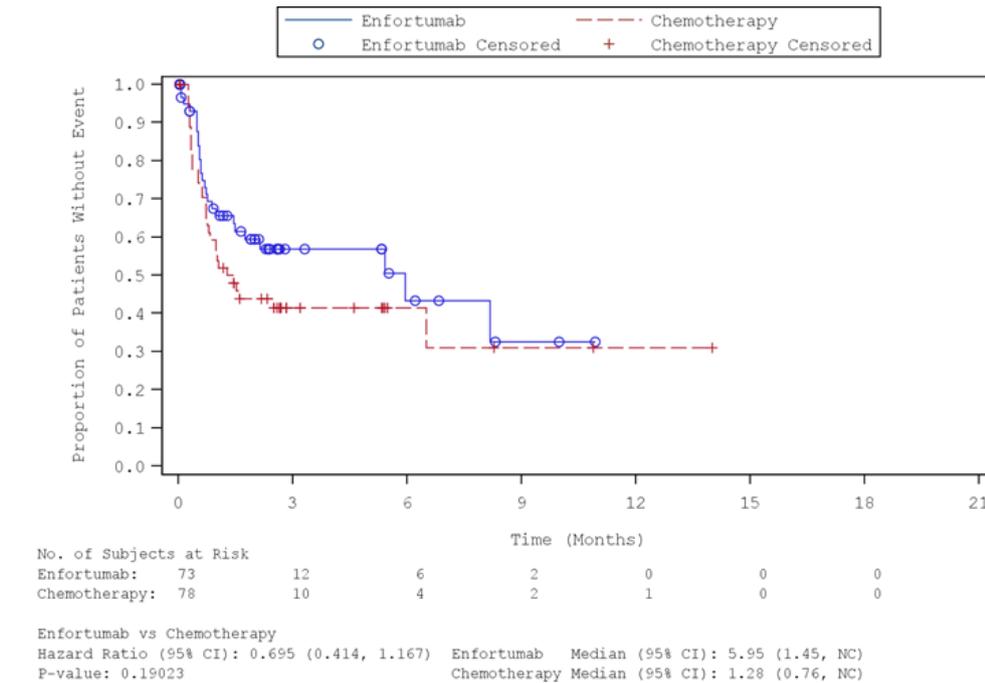


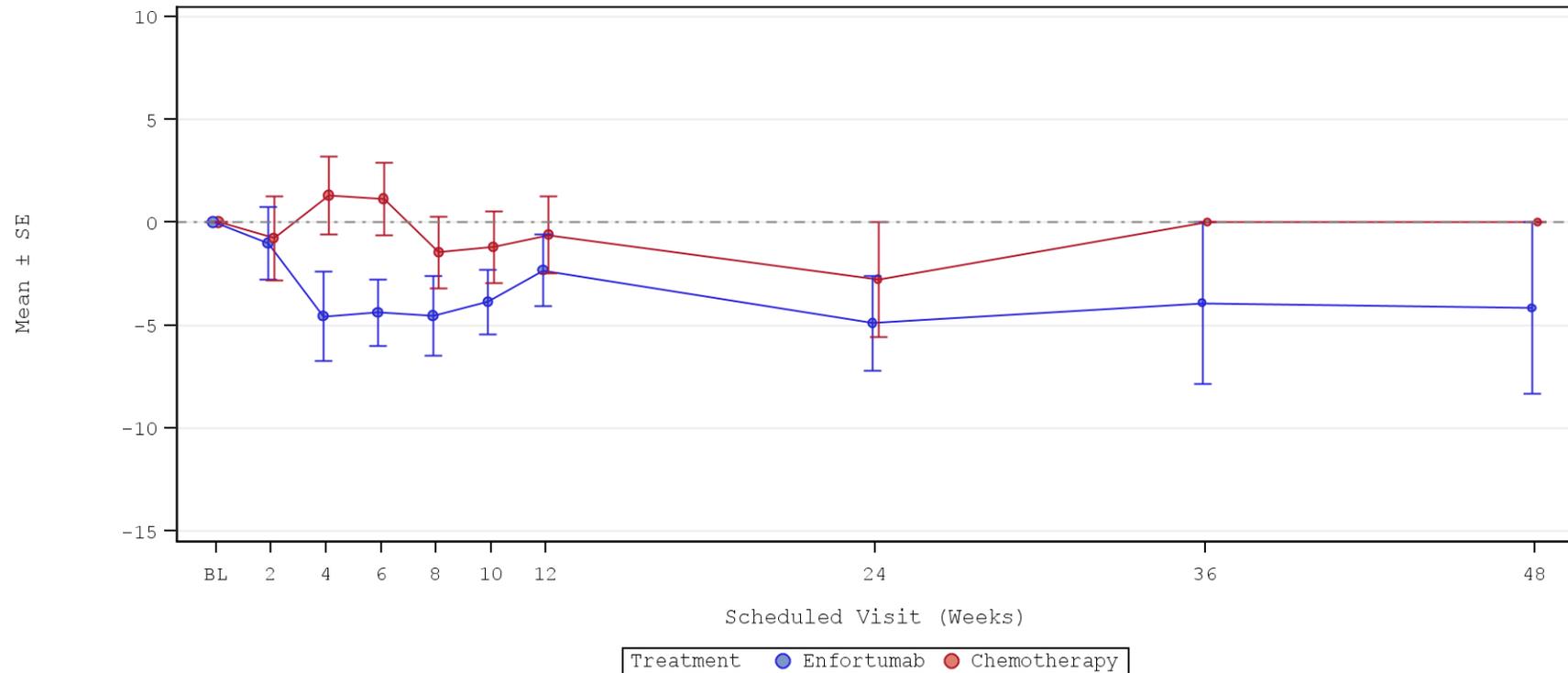
Abbildung 190: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte)“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (52)

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

Tabelle 4-117: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Kognitive Funktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin			Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)			Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	
	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD (95 %-KI) p-Wert	Hedges' g (95 %-KI)
<b>Kognitive Funktion</b>								
<i>ECOG PS</i>								
0	102	91,99 (14,21)	-4,21 (1,20)	92	88,95 (16,07)	-0,94 (1,27)	-3,28 [-6,72; 0,17] p = 0,0622	-0,23 [-0,52; 0,05]
1	130	81,54 (18,12)	-0,29 (1,09)	104	82,53 (20,95)	-4,51 (1,23)	4,22 [0,99; 7,46] p = 0,0107	0,24 [-0,02; 0,50]
<b>Interaktions-p-Wert</b>							<b>p = 0,0158</b>	–
Quelle: (53) Abkürzungen: LS-MD: <i>Least Square-Mean Difference</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> ).								

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

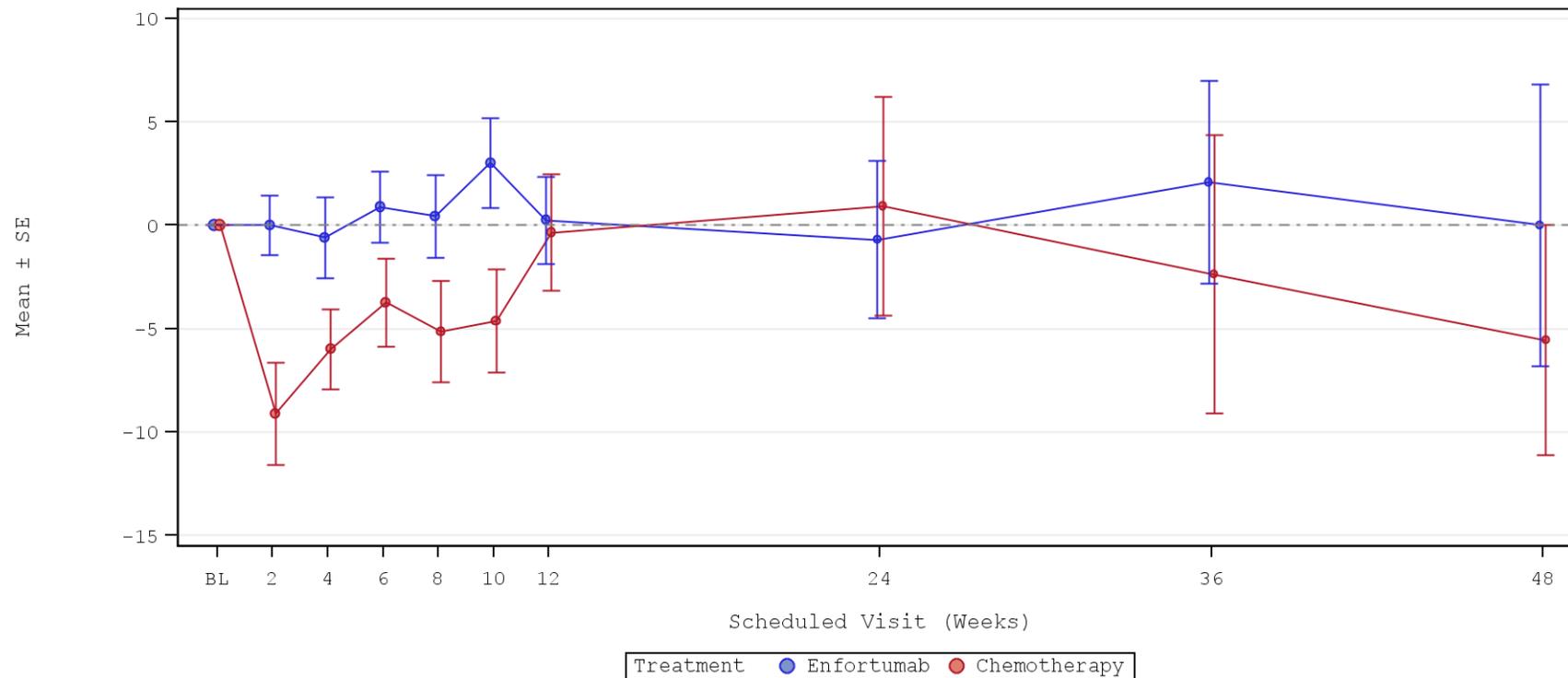


	BL	2	4	6	8	10	12	24	36	48
Enfortumab	112	82	73	76	66	69	57	34	17	8
Chemotherapy	115	65	77	74	57	56	54	18	5	3

Abbildung 191: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

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



	Number of Patients						
Enfortumab	161	95	84	94	75	83	70
Chemotherapy	157	64	75	67	55	54	48

Treatment ● Enfortumab ● Chemotherapy

Abbildung 192: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

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

**4.3.1.3.2.8.6 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLC-C30 – Soziale Funktion“ – RCT**

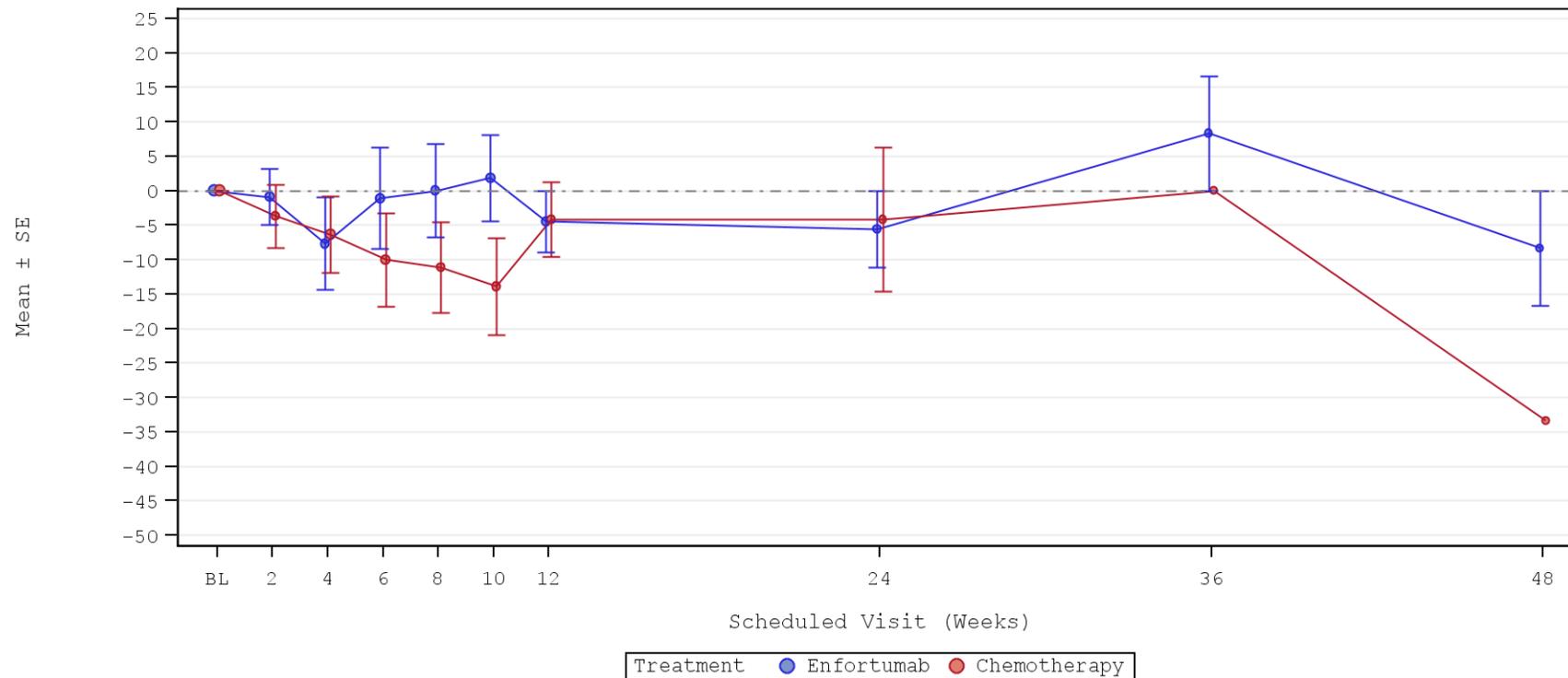
Tabelle 4-118: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Soziale Funktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin			Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)			Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	
	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	N <sup>a</sup>	Baseline Mittelwert (SD)	Delta LS-Mean (SE)	LS-MD (95 %-KI) p-Wert	Hedges' g (95 %-KI)
<b>Soziale Funktion</b>								
<i>Region</i>								
Vereinigte Staaten	28	83,93 (22,90)	-0,62 (3,32)	24	82,64 (20,55)	-6,42 (3,55)	5,80 [-3,76; 15,35] p = 0,2338	0,27 [-0,27; 0,81]
Westeuropa	90	82,59 (23,02)	-5,52 (1,81)	70	76,19 (29,29)	-14,38 (2,09)	8,86 [3,42; 14,29] p = 0,0015	0,38 [0,07; 0,70]
Sonstige	114	79,24 (25,72)	-6,41 (1,60)	102	83,99 (18,60)	-7,14 (1,69)	0,74 [-3,83; 5,31] p = 0,7509	0,04 [-0,23; 0,30]
<b>Interaktions-p-Wert</b>							<b>p = 0,0209</b>	–
<i>ECOG PS</i>								
0	102	89,05 (18,98)	-9,59 (1,66)	92	84,78 (21,20)	-5,52 (1,76)	-4,08 [-8,84; 0,68] p = 0,0931	-0,20 [-0,48; 0,08]
1	130	74,87 (26,27)	-1,73 (1,51)	104	77,72 (24,75)	-13,28 (1,70)	11,55 [7,09; 16,01] p < 0,0001	0,52 [0,26; 0,78]
<b>Interaktions-p-Wert</b>							<b>p = 0,0004</b>	–

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

Endpunkt Studie	Enfortumab Vedotin			Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)			Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)	
	N <sup>a</sup>	<i>Baseline</i> Mittelwert (SD)	<i>Delta</i> LS-Mean (SE)	N <sup>a</sup>	<i>Baseline</i> Mittelwert (SD)	<i>Delta</i> LS-Mean (SE)	LS-MD (95 %-KI) p-Wert	Hedges' g (95 %-KI)
Quelle: (53) Abkürzungen: LS-MD: <i>Least Square-Mean Difference</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> ).								

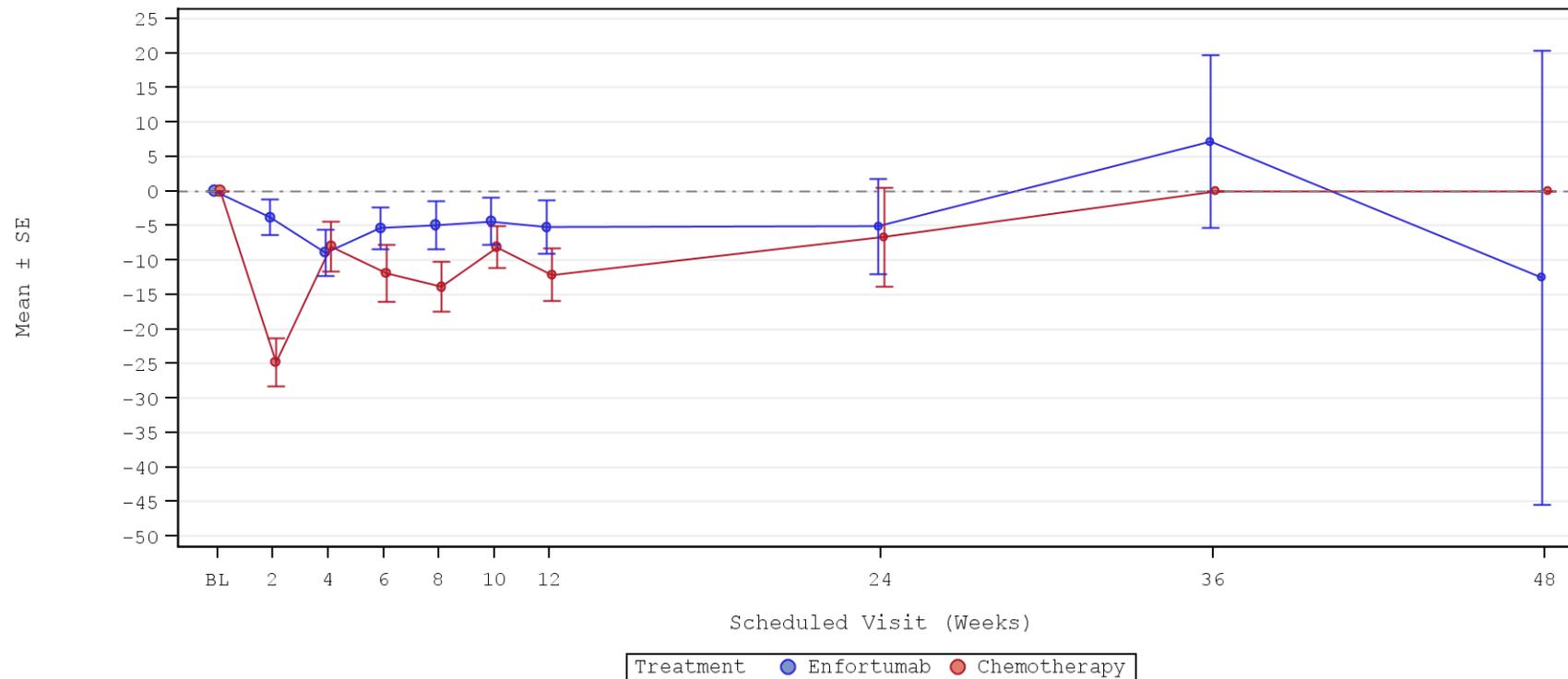
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



	Number of Patients						
Enfortumab	38	19	13	15	13	18	15
Chemotherapy	36	9	21	20	12	12	12

Abbildung 193: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „Soziale Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (54)

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

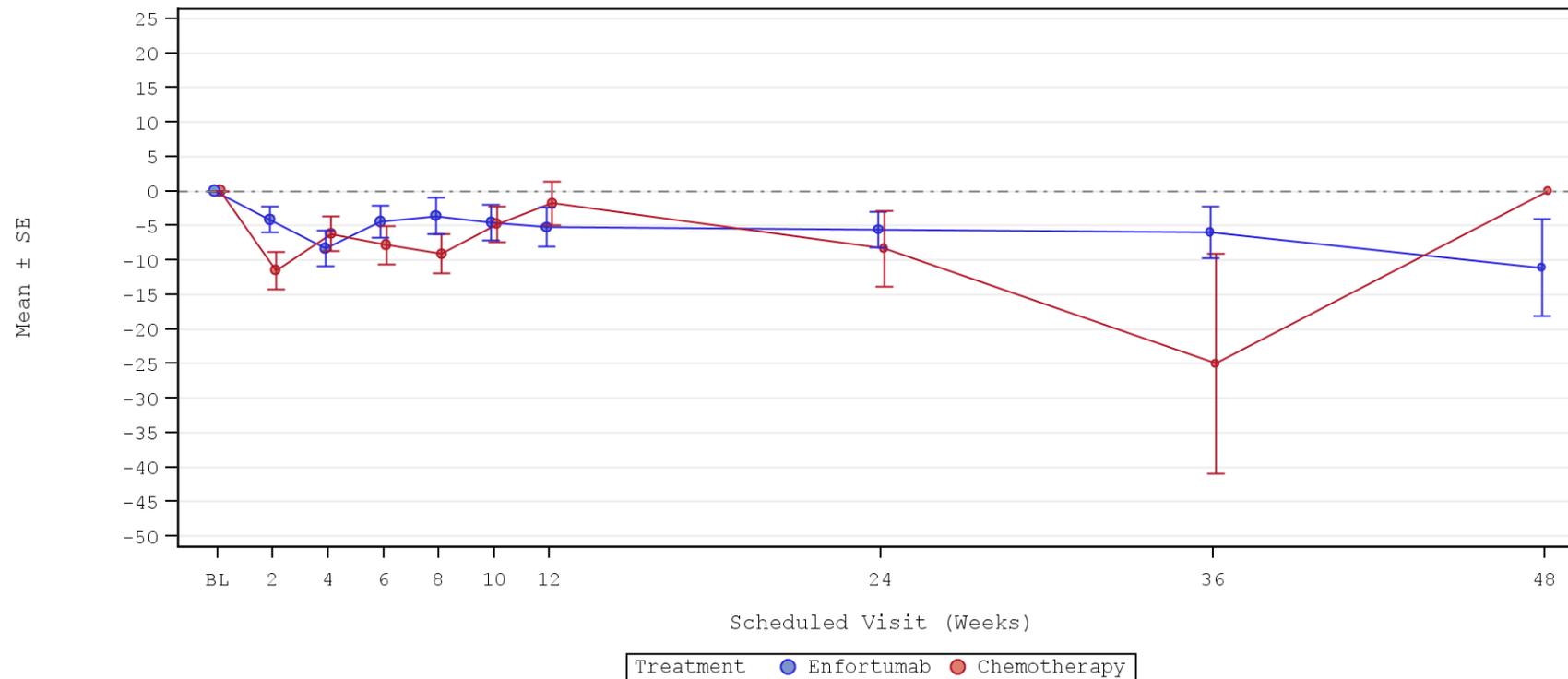


	Number of Patients								
Enfortumab	109	61	58	65	54	57	48		
Chemotherapy	108	43	50	42	36	39	33	13	7

Abbildung 194: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Soziale Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

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



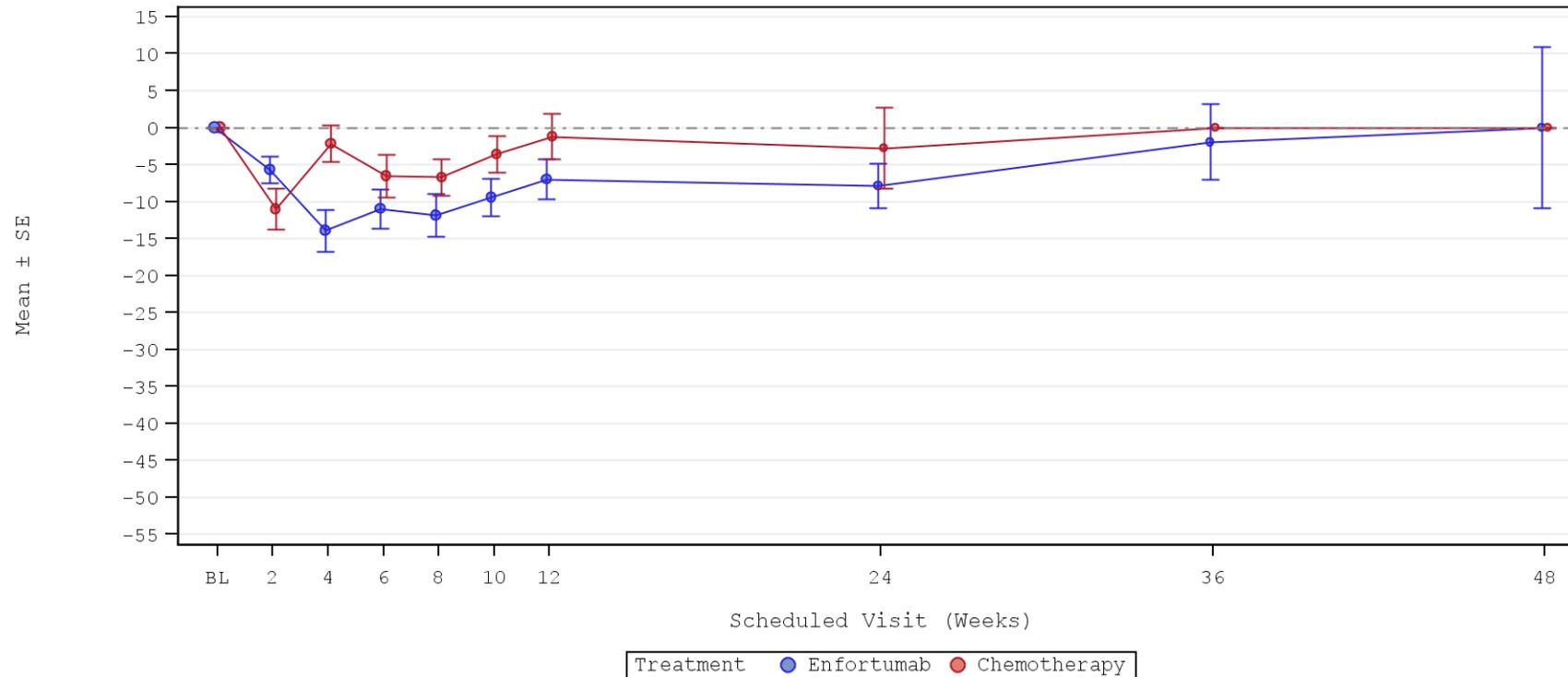
	Number of Patients						
Enfortumab	126	97	86	90	74	77	64
Chemotherapy	128	77	81	79	64	59	57

	39	14	6
	22	4	1

Abbildung 195: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Soziale Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

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

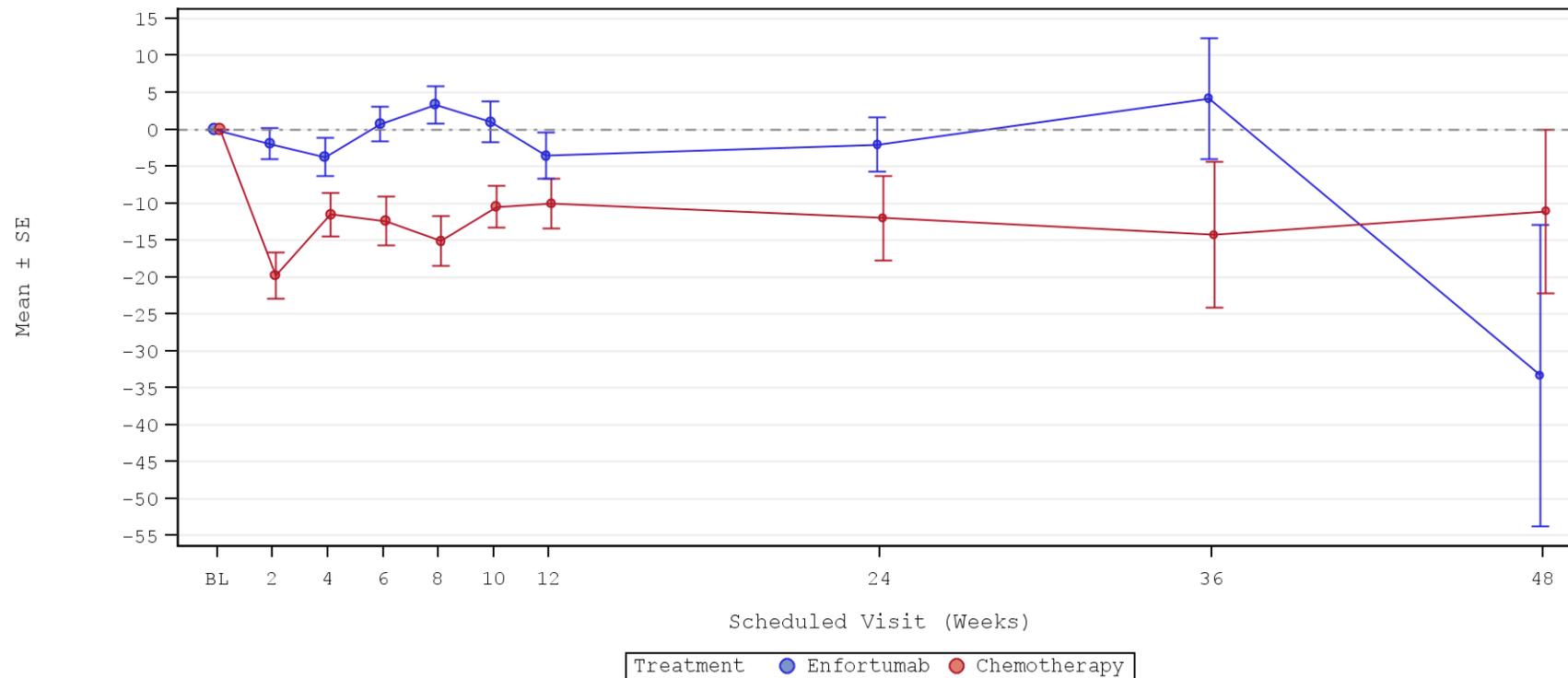


	Number of Patients									
Enfortumab	112	82	73	76	66	69	57	34	17	8
Chemotherapy	115	65	77	74	57	56	54	18	5	3

Abbildung 196: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „Soziale Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

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



	Number of Patients						
Enfortumab	161	95	84	94	75	83	70
Chemotherapy	157	64	75	67	55	54	48

Abbildung 197: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „Soziale Funktion“ (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (54)

#### 4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse einschließlich SOC und PT“ – RCT

Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>					
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	84/85 (98,8)	0,26 [0,16; 0,26]	108/109 (99,1)	0,13 [0,10; 0,16]	0,82 [0,61; 1,09] p = 0,1108
Paclitaxel	137/140 (97,9)	0,16 [0,13; 0,23]	106/107 (99,1)	0,16 [0,10; 0,26]	1,18 [0,91; 1,52] p = 0,2217
Vinflunin	69/71 (97,2)	0,20 [0,13; 0,26]	74/75 (98,7)	0,07 [0,07; 0,13]	0,70 [0,50; 0,97] p = 0,0437
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0309</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt</b>					
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	84/85 (98,8)	0,26 [0,16; 0,26]	108/109 (99,1)	0,13 [0,10; 0,16]	0,82 [0,62; 1,10] p = 0,1185
Paclitaxel	137/140 (97,9)	0,16 [0,13; 0,23]	105/107 (98,1)	0,16 [0,10; 0,26]	1,18 [0,92; 1,53] p = 0,2050
Vinflunin	68/71 (95,8)	0,20 [0,13; 0,26]	74/75 (98,7)	0,07 [0,07; 0,13]	0,71 [0,51; 0,99] p = 0,0562
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0354</b>
Quelle: (61, 62)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse.					

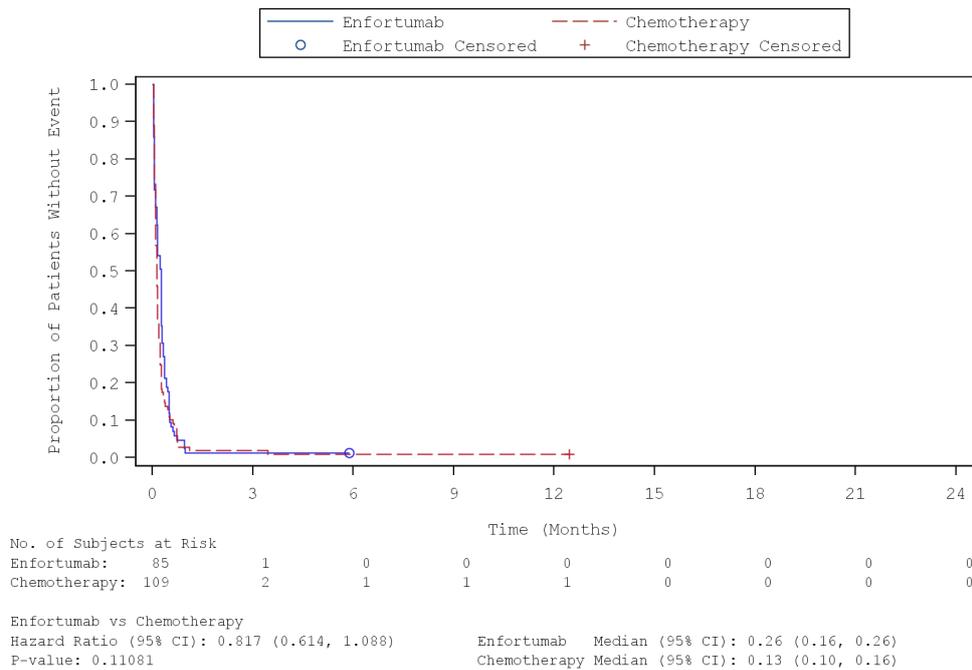


Abbildung 198: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 1  
 Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

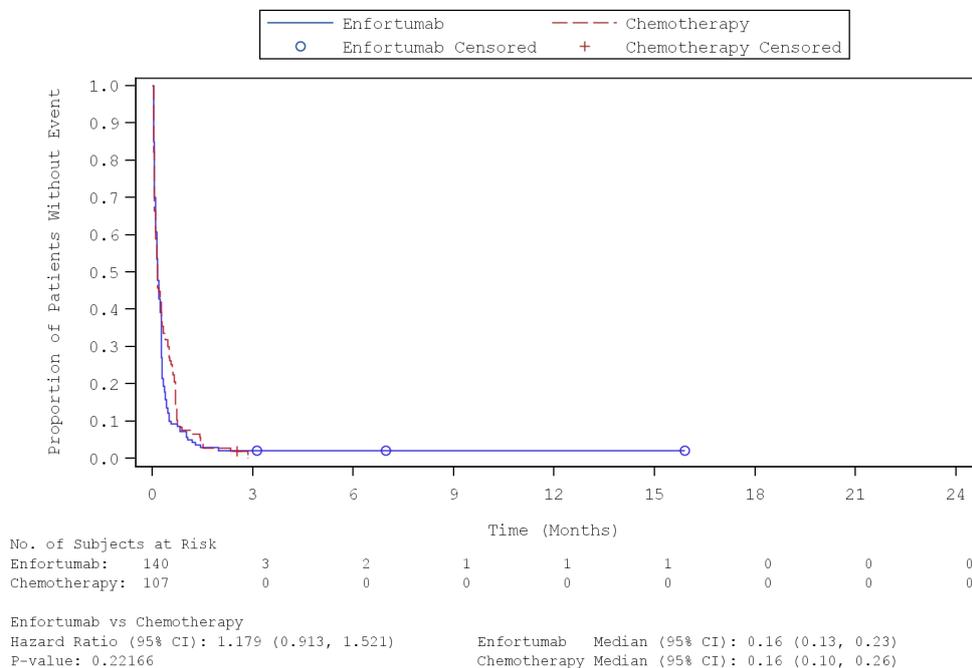


Abbildung 199: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 1  
 Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

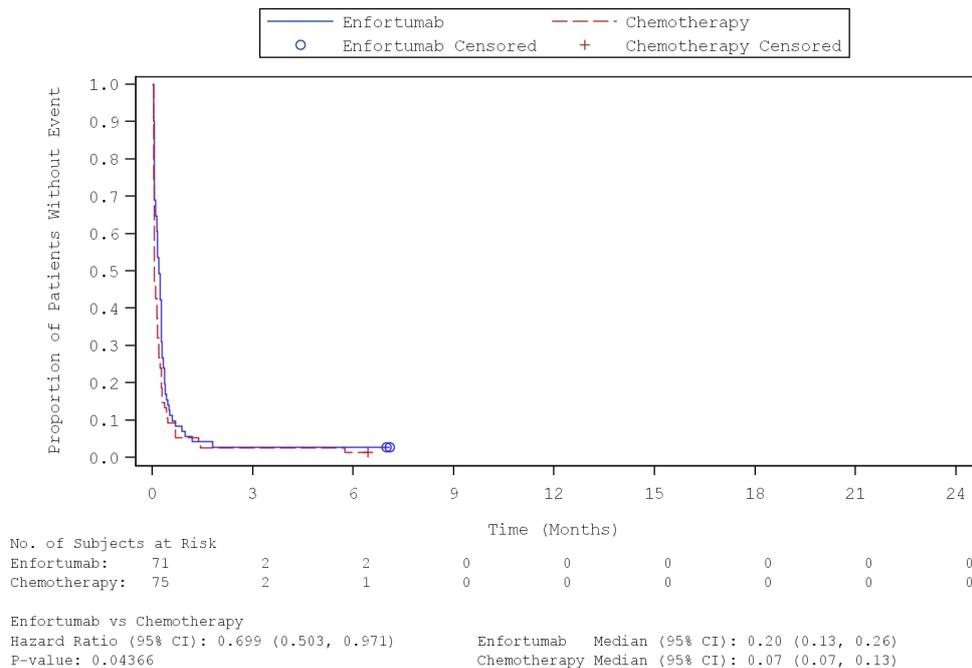


Abbildung 200: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 1 Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

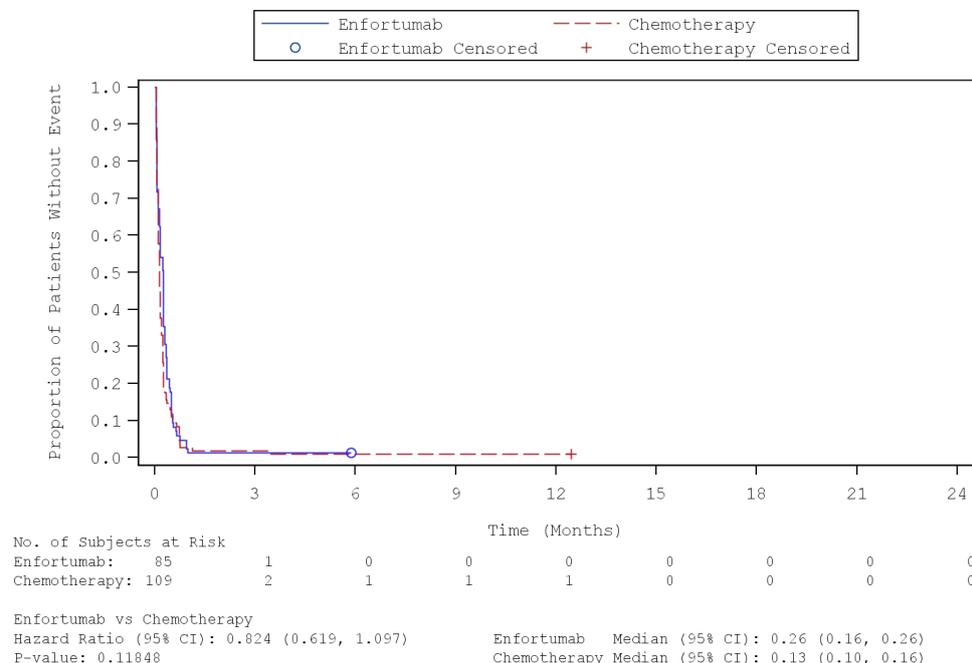


Abbildung 201: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt)“ (SAF) – 1 Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (66)

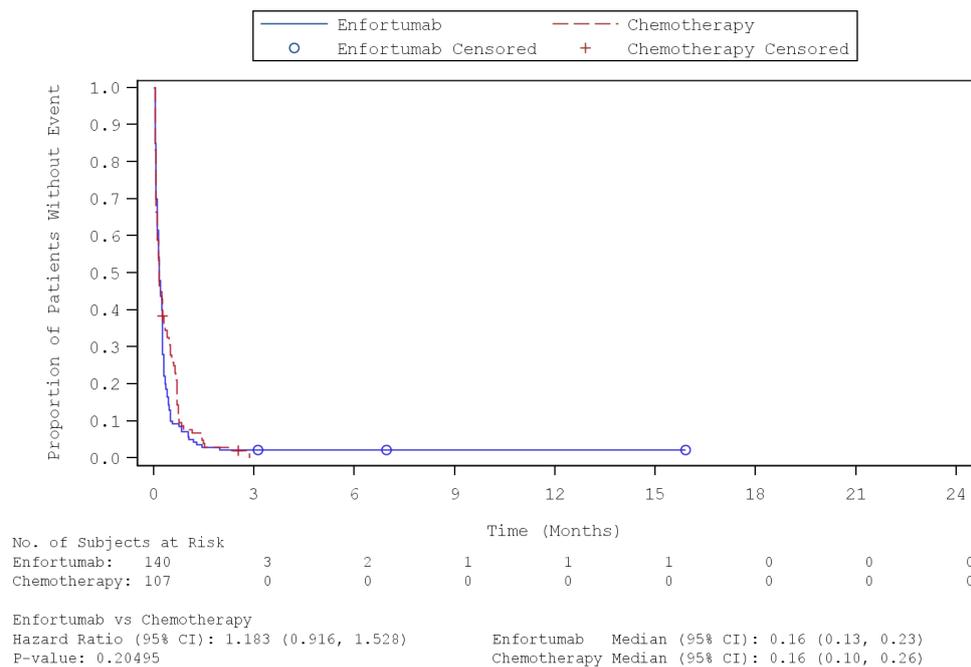


Abbildung 202: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt)“ (SAF) – 1 Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (66)

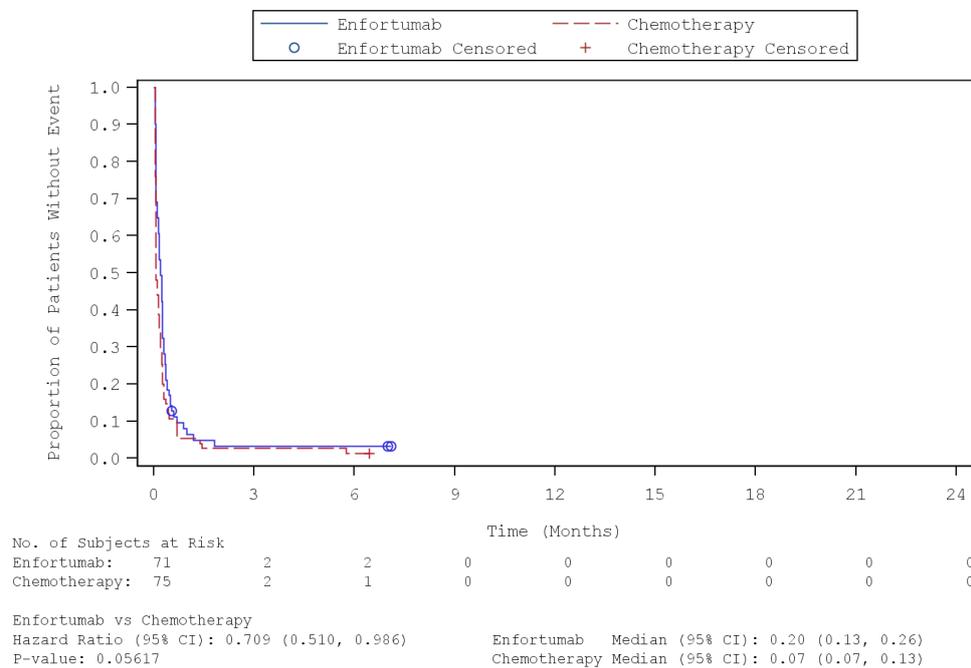


Abbildung 203: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt)“ (SAF) – 1 Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (66)

Tabelle 4-120: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>					
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	84/85 (98,8)	0,26 [0,16; 0,26]	108/109 (99,1)	0,13 [0,10; 0,16]	0,82 [0,62; 1,09] p = 0,1108
Paclitaxel	137/140 (97,9)	0,16 [0,13; 0,23]	106/107 (99,1)	0,16 [0,10; 0,26]	1,18 [0,91; 1,52] p = 0,2217
Vinflunin	69/71 (97,2)	0,20 [0,13; 0,26]	74/75 (98,7)	0,07 [0,07; 0,13]	0,70 [0,50; 0,97] p = 0,0404
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0289</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt</b>					
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	84/85 (98,8)	0,26 [0,16; 0,26]	108/109 (99,1)	0,13 [0,10; 0,16]	0,83 [0,62; 1,10] p = 0,1185
Paclitaxel	137/140 (97,9)	0,16 [0,13; 0,23]	105/107 (98,1)	0,16 [0,10; 0,26]	1,19 [0,92; 1,53] p = 0,2050
Vinflunin	68/71 (95,8)	0,20 [0,13; 0,26]	74/75 (98,7)	0,07 [0,07; 0,13]	0,71 [0,51; 0,98] p = 0,0529
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0335</b>
Quelle: (63, 64)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse.					

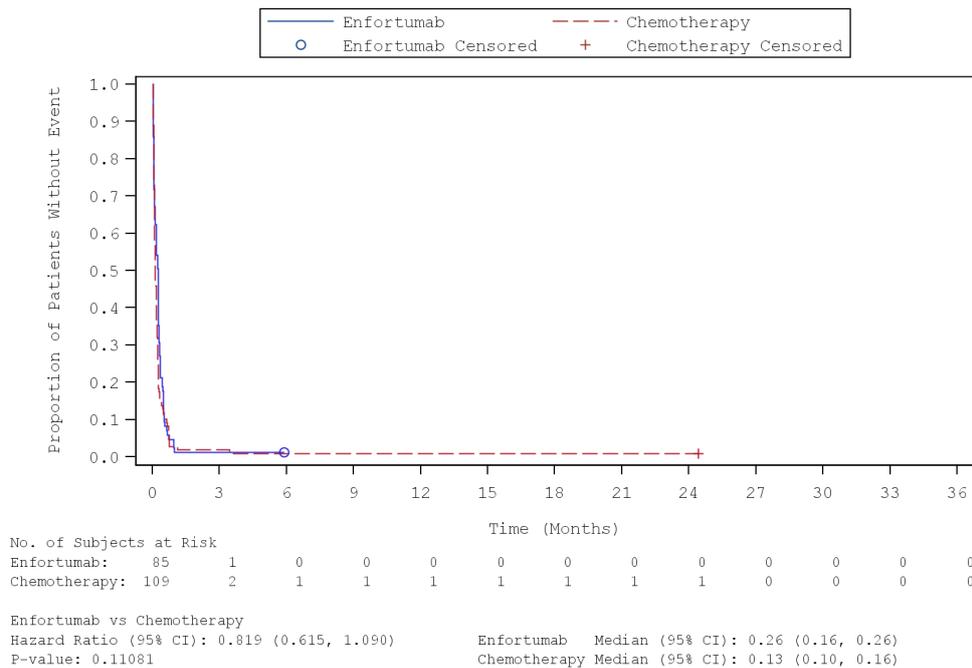


Abbildung 204: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (67)

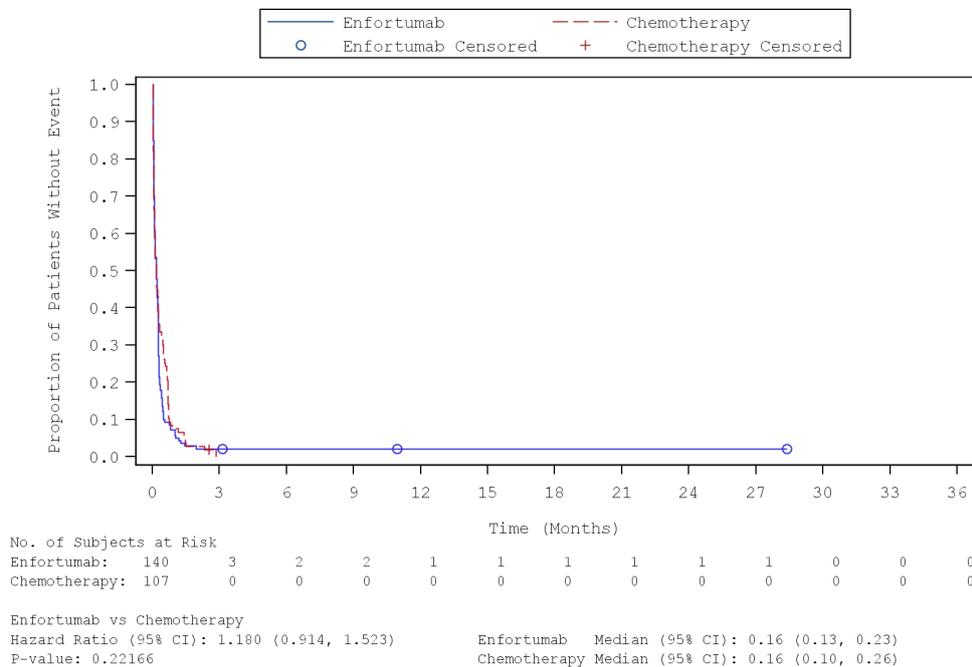


Abbildung 205: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (67)

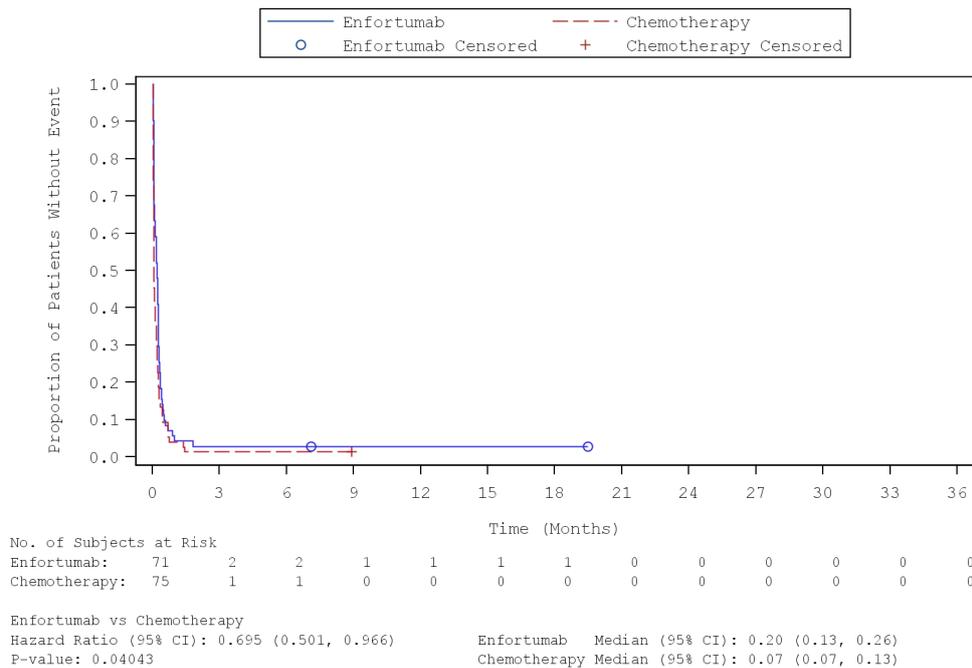


Abbildung 206: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (67)

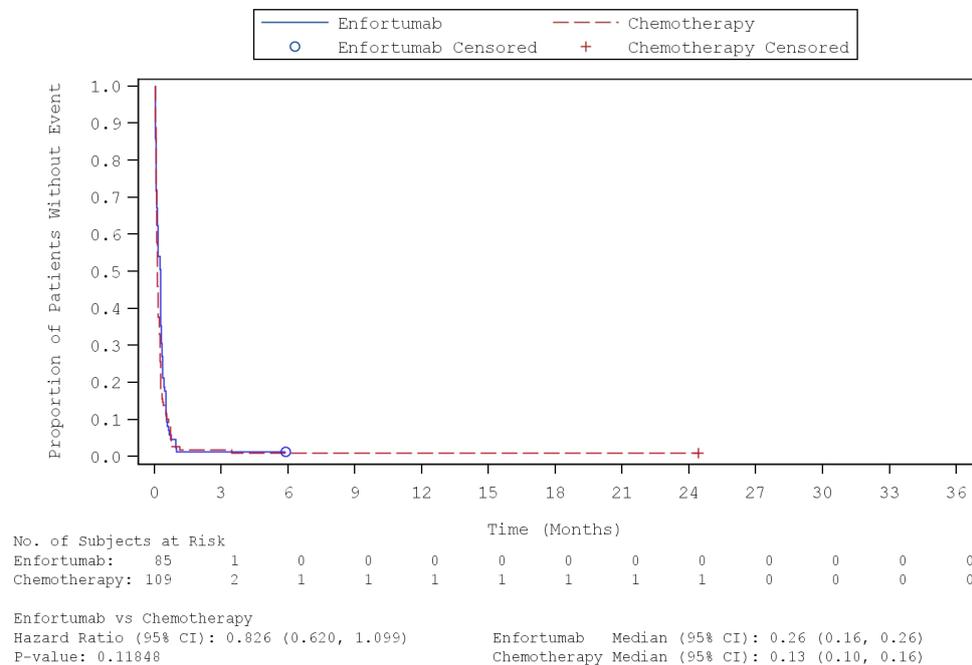


Abbildung 207: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (68)

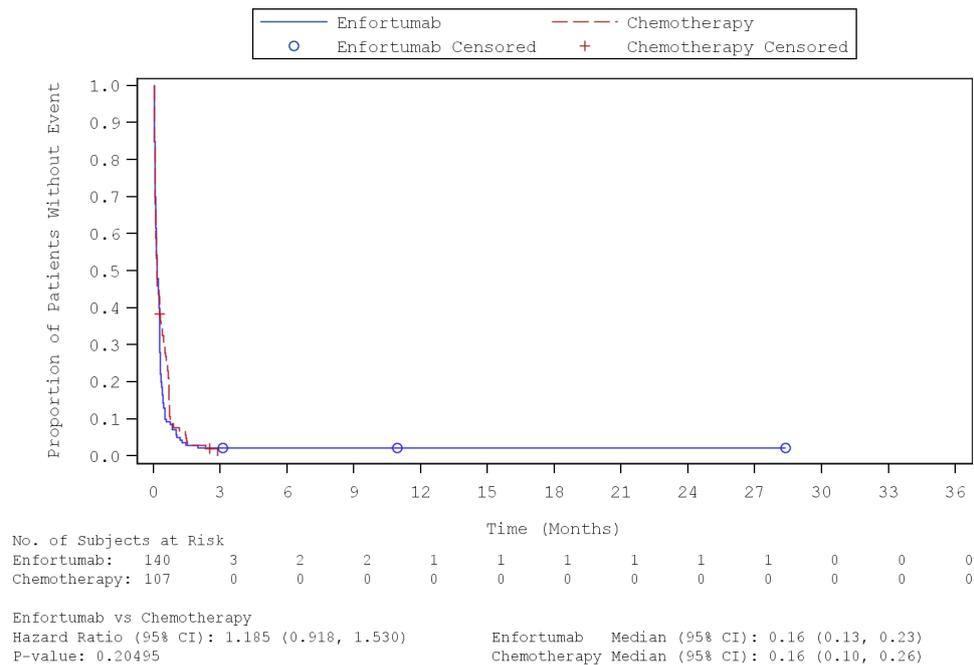


Abbildung 208: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (68)

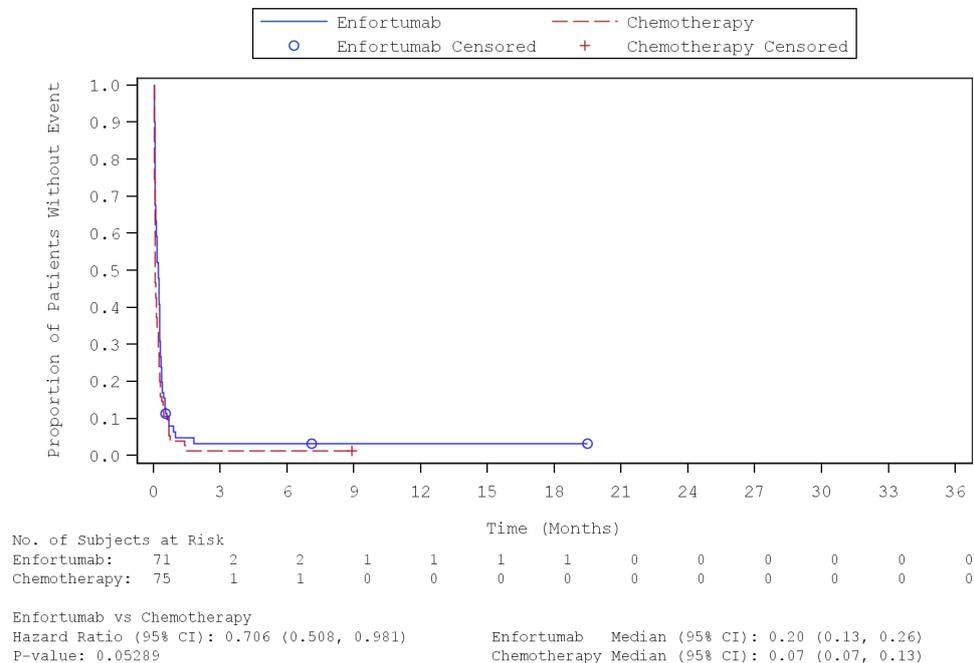


Abbildung 209: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (68)

Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>					
<b>Geschlecht</b>					
männlich	60/234 (25,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	96/219 (43,8)	n. e. [5,36; n. e.]	0,48 [0,35; 0,66] p < 0,0001
weiblich	25/62 (40,3)	n. e. [4,86; n. e.]	27/72 (37,5)	n. e. [5,68; n. e.]	1,04 [0,61; 1,80] p = 8687
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0153</b>
<b>Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung</b>					
Responder	15/61 (24,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	25/49 (51,0)	4,11 [0,82; n. e.]	0,35 [0,19; 0,67] p = 0,0014
Non-Responder	62/202 (30,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	76/202 (37,6)	n. e. [12,94; n. e.]	0,74 [0,53; 1,03] p = 0,0670
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0466</b>
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	22/85 (25,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	53/109 (48,6)	12,94 [1,41; n. e.]	0,41 [0,25; 0,67] p = 0,0003
Paclitaxel	43/140 (30,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/107 (27,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,71; 1,82] p = 0,6338
Vinflunin	20/71 (28,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	41/75 (54,7)	2,76 [1,38; n. e.]	0,38 [0,23; 0,66] p = 0,0004
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0024</b>
Quelle: (61)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: PD-1: <i>Programmed cell Death-1</i> ; PD-L1: <i>Programmed cell Death Ligand-1</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

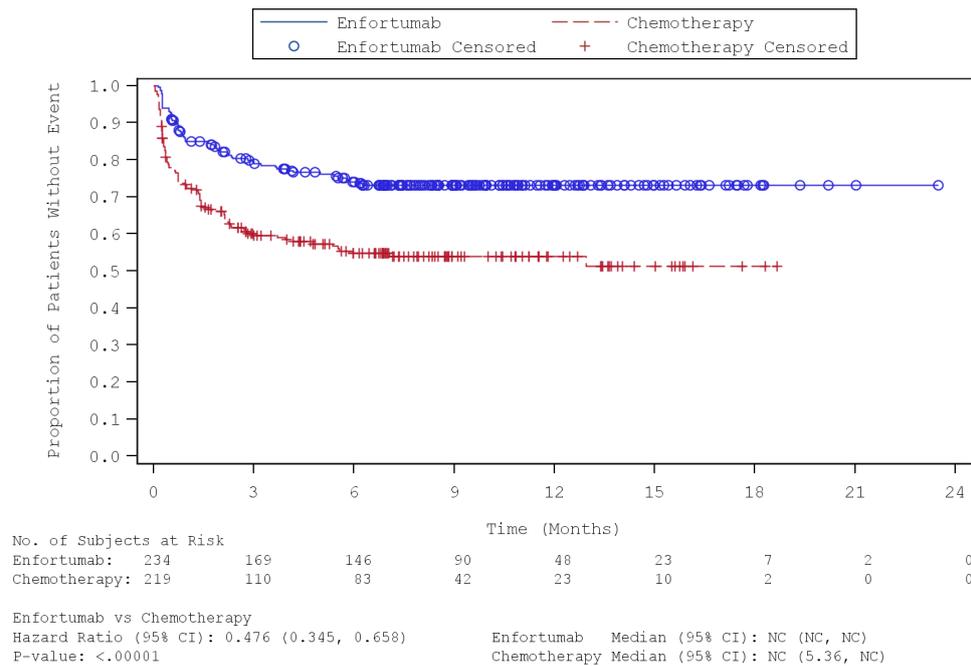


Abbildung 210: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 1 Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

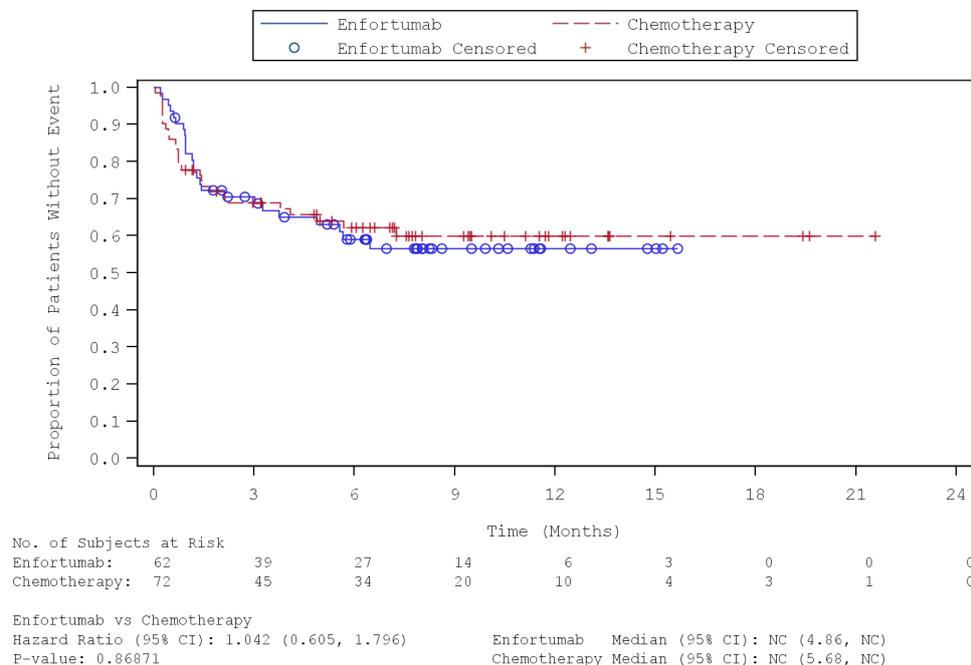


Abbildung 211: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 1 Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

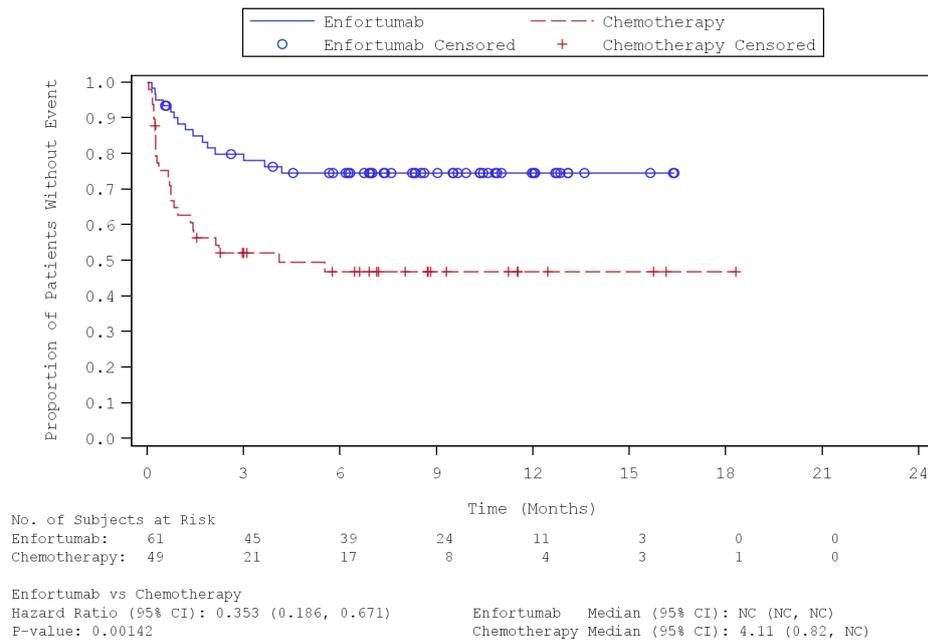


Abbildung 212: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 1 Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

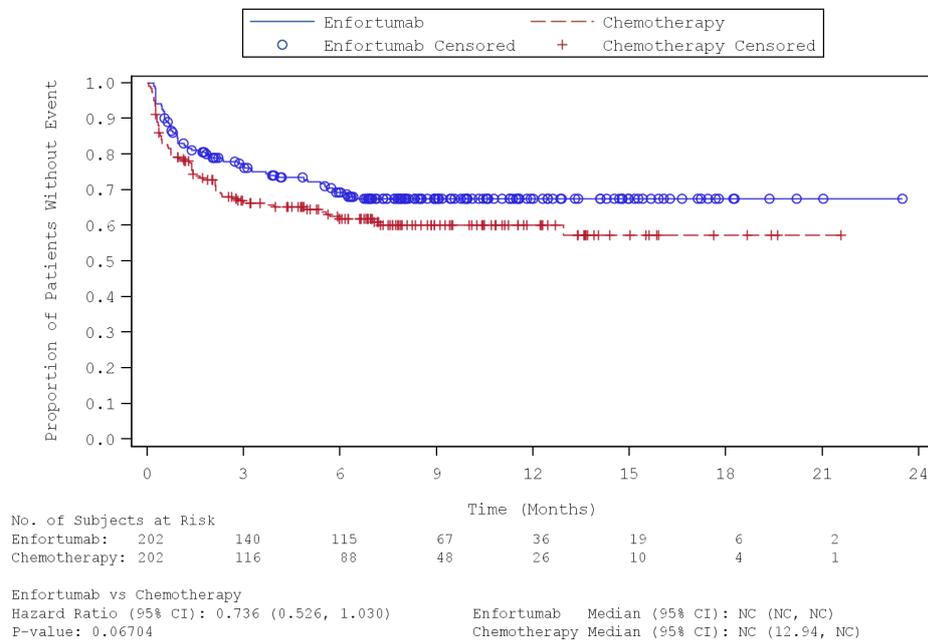


Abbildung 213: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 1 Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

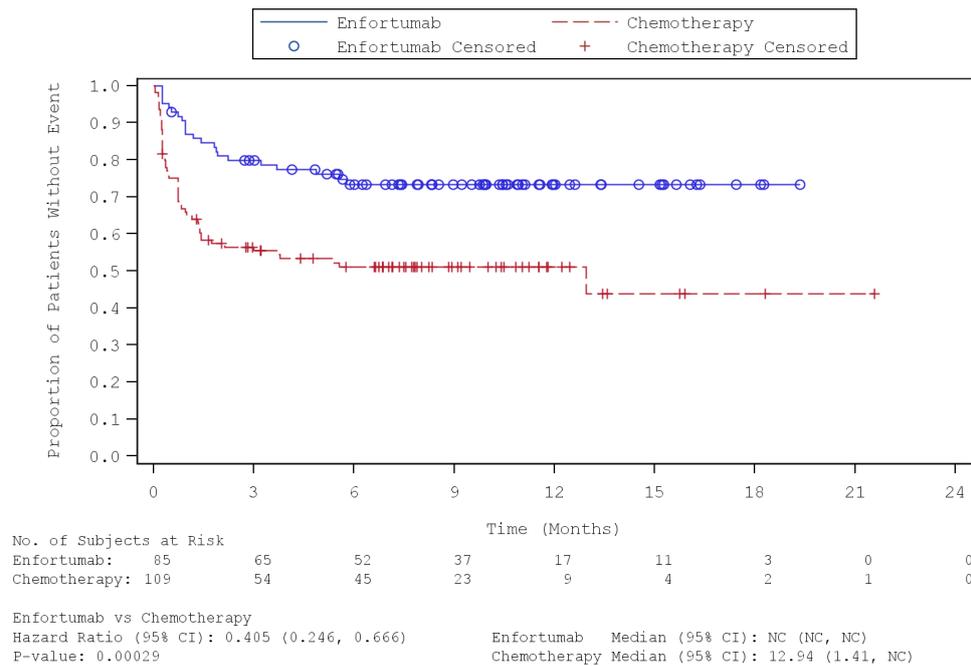


Abbildung 214: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 1 Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

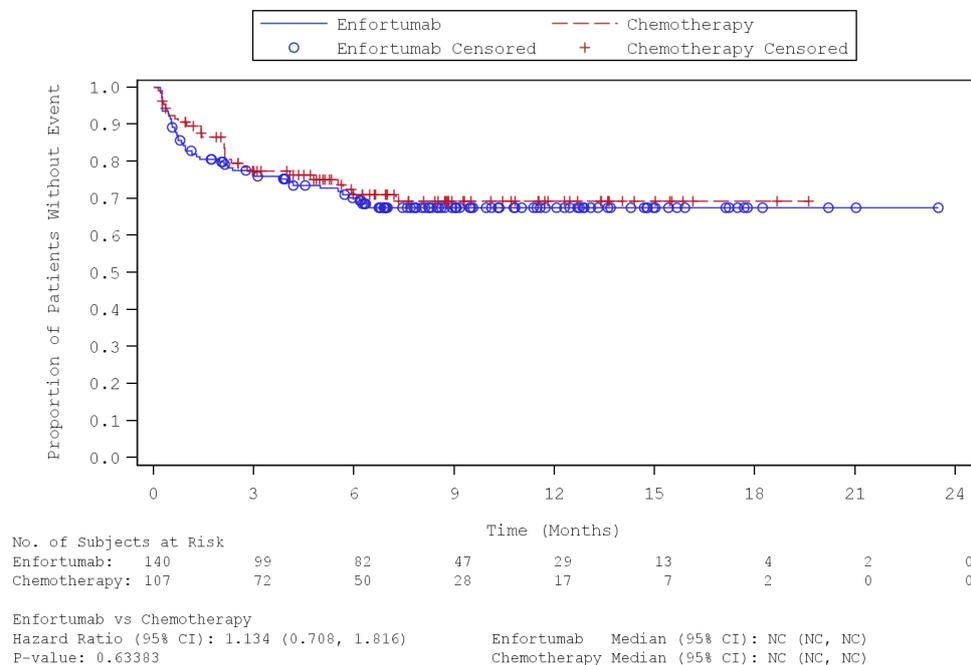


Abbildung 215: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 1 Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

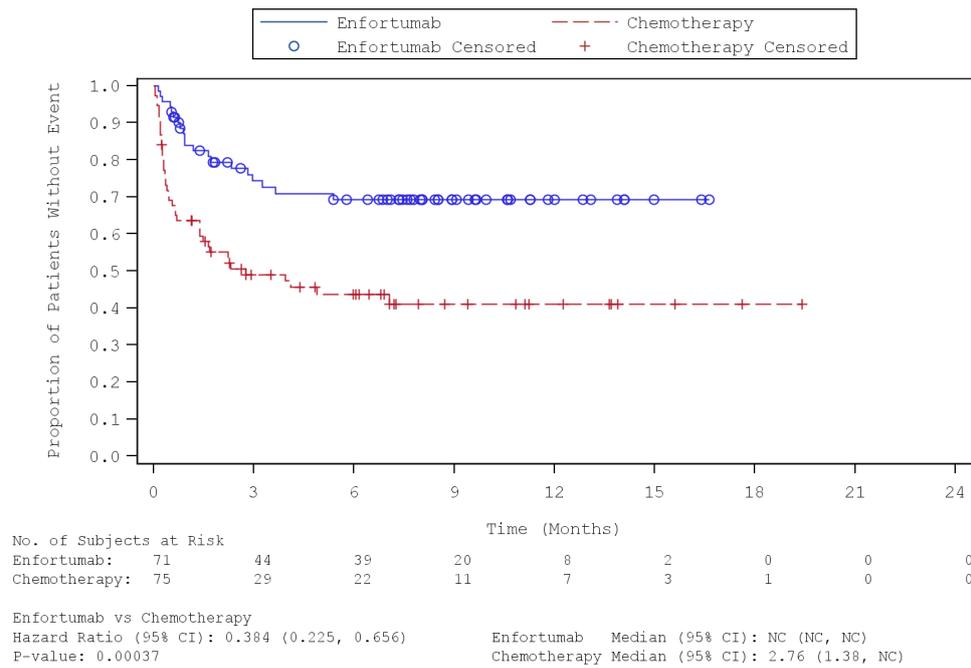


Abbildung 216: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 1 Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

Tabelle 4-122: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>					
<b>Geschlecht</b>					
männlich	62/234 (26,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	100/219 (45,7)	22,97 [4,76; n. e.]	0,46 [0,34; 0,64] p < 0,0001
weiblich	25/62 (40,3)	n. e. [4,86; n. e.]	28/72 (38,9)	n. e. [5,68; n. e.]	1,01 [0,59; 1,73] p = 9706
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0153</b>
<b>Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung</b>					
Responder	15/61 (24,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	25/49 (51,0)	4,11 [0,82; n. e.]	0,34 [0,18; 0,65] p = 0,0014
Non-Responder	64/202 (31,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	80/202 (39,6)	n. e. [12,94; n. e.]	0,72 [0,52; 0,99] p = 0,0394
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0465</b>
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	22/85 (25,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	55/109 (50,5)	7,69 [1,41; n. e.]	0,39 [0,24; 0,63] p = 0,0001
Paclitaxel	44/140 (31,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/107 (27,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,15 [0,72; 1,84] p = 0,5790
Vinflunin	21/71 (29,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	44/75 (58,7)	2,66 [1,38; 16,59]	0,37 [0,22; 0,62] p = 0,0001
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0010</b>
Quelle: (63)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: PD-1: <i>Programmed cell Death-1</i> ; PD-L1: <i>Programmed cell Death Ligand-1</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

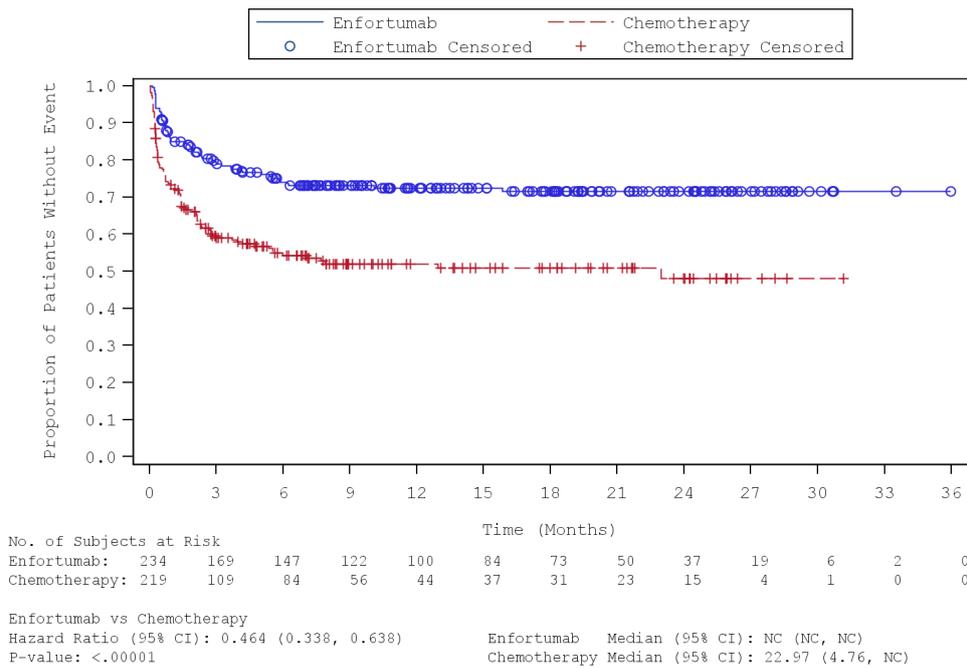


Abbildung 217: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

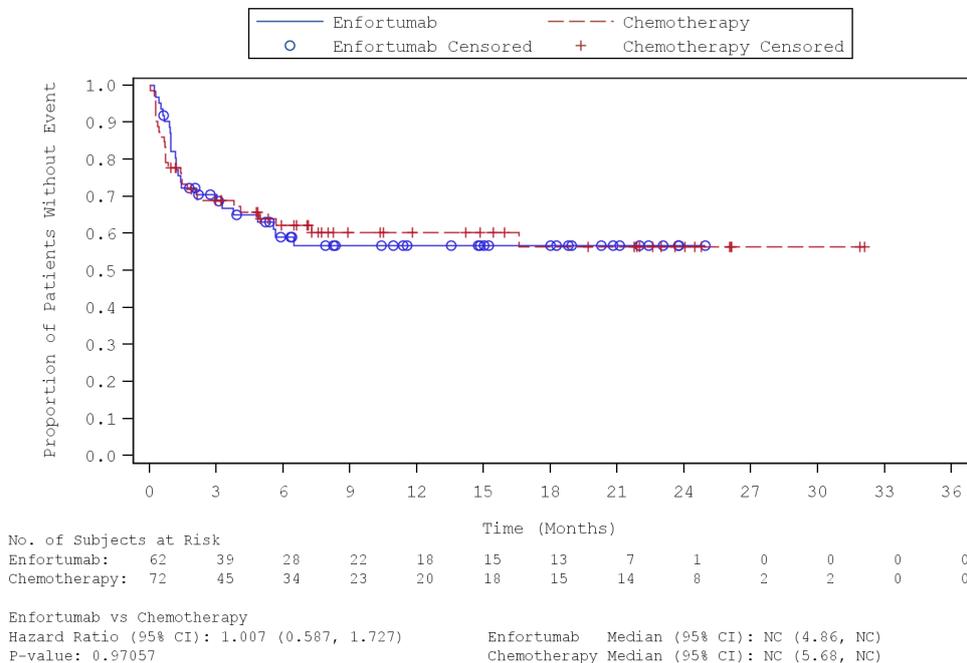


Abbildung 218: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

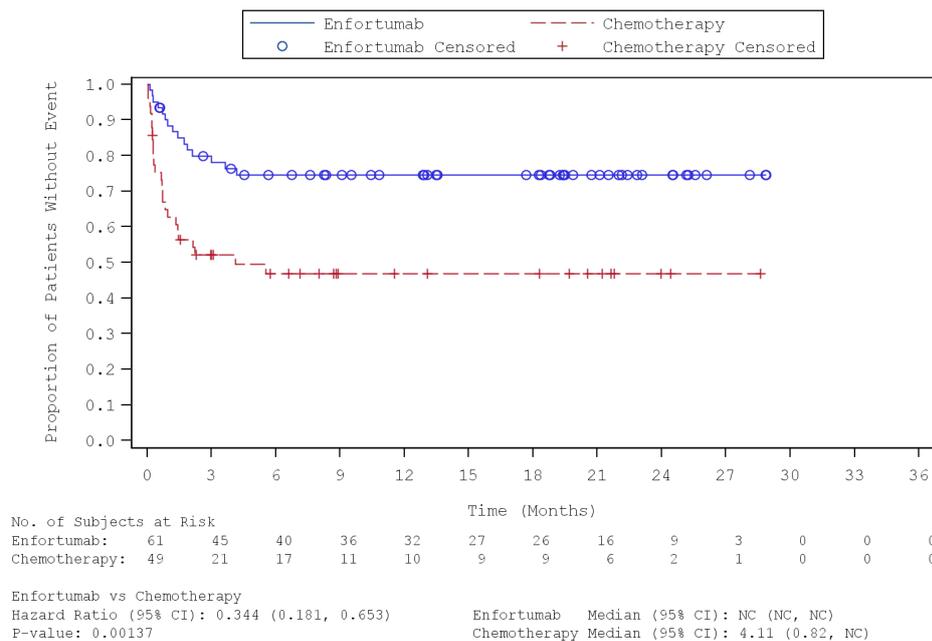


Abbildung 219: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (67)

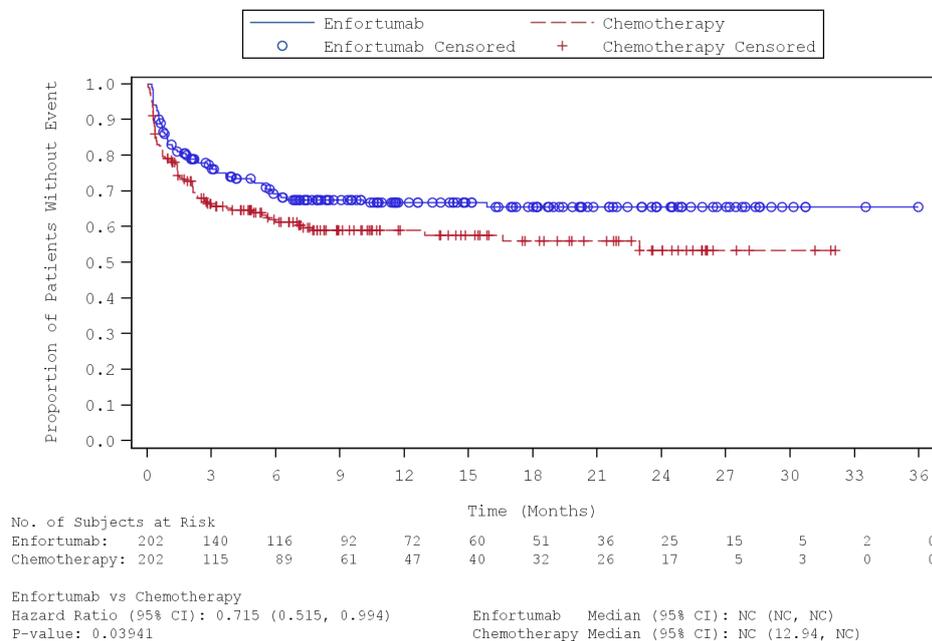


Abbildung 220: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (67)

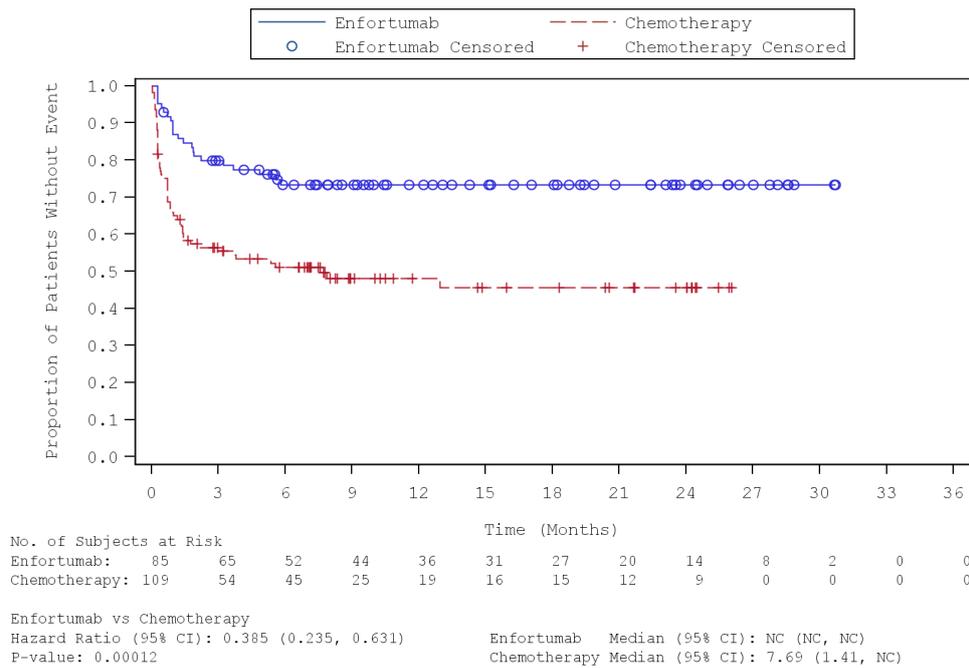


Abbildung 221: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

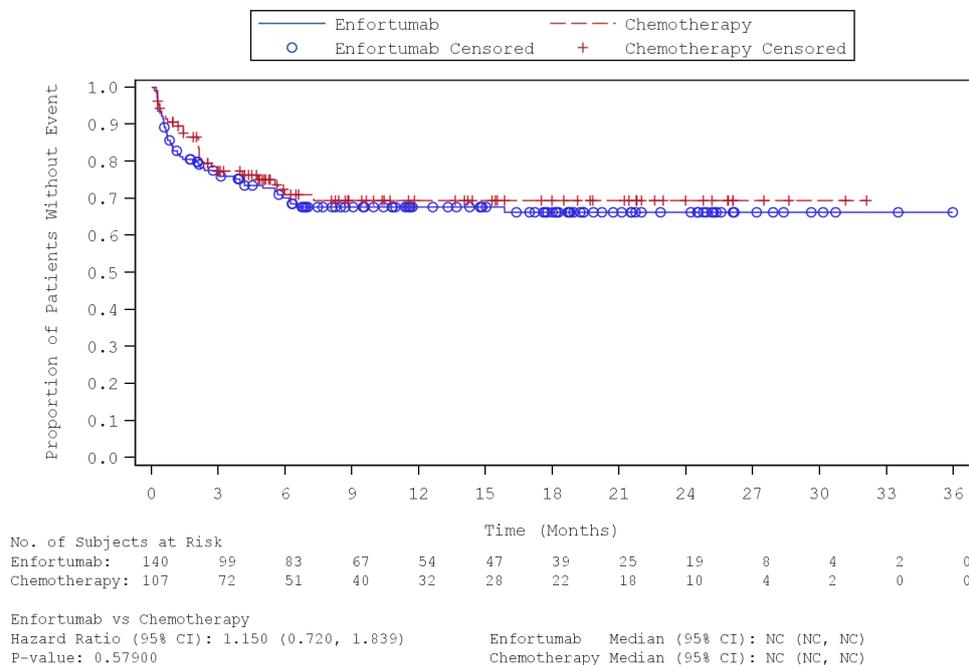


Abbildung 222: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

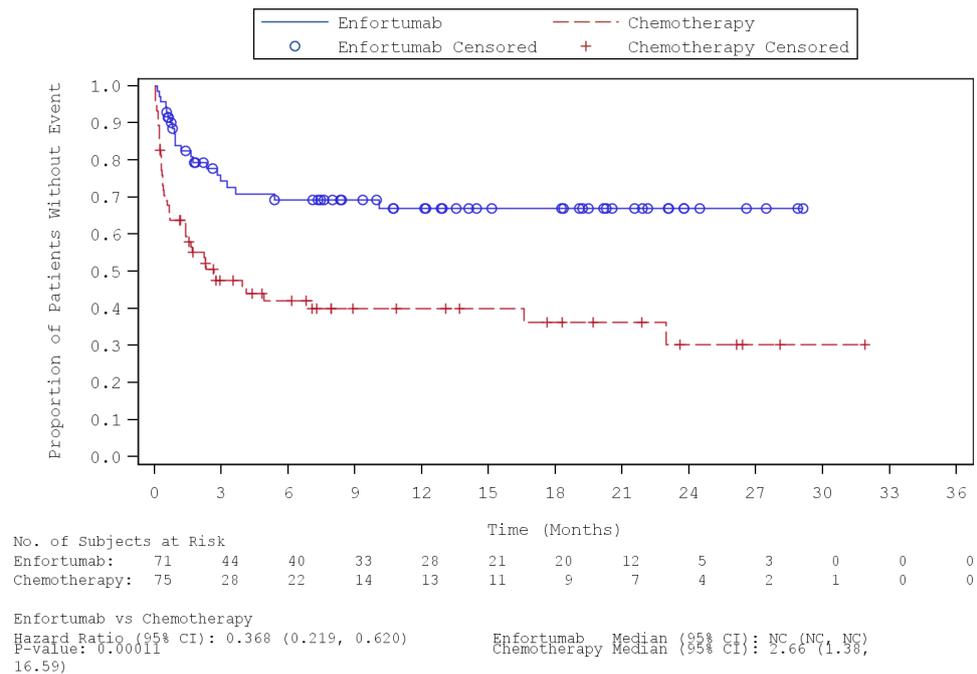


Abbildung 223: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

Tabelle 4-123: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Anämie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Anämie (PT)</b>					
<b>Region</b>					
Vereinigte Staaten	5/42 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/39 (46,2)	n. e. [1,38; n. e.]	1,20 [0,07; 0,53] p = 0,0006
Westeuropa	21/122 (17,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/123 (30,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,49 [0,29; 0,83] p = 0,0053
Sonstige	34/132 (25,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	31/129 (24,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,66; 1,75] p = 0,7872
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0045</b>
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	12/85 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/109 (34,9)	n. e. [12,94; n. e.]	0,34 [0,18; 0,64] p = 0,0007
Paclitaxel	35/140 (25,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/107 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,43 [0,82; 2,49] p = 0,2151
Vinflunin	13/71 (18,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	30/75 (40,0)	n. e. [3,52; n. e.]	0,40 [0,21; 0,76] p = 0,0035
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0011</b>
Quelle: (61)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

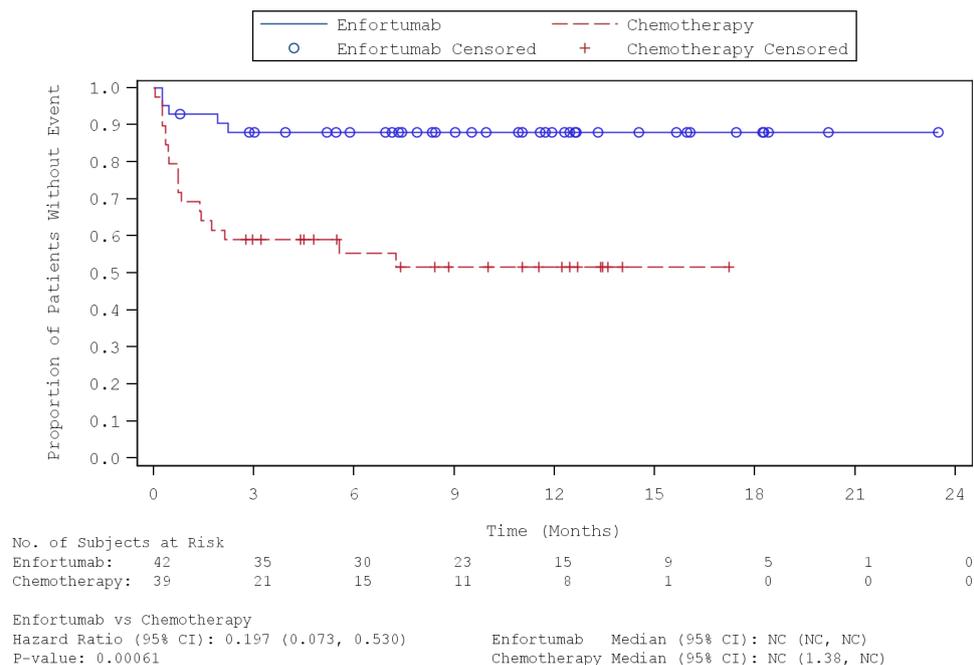


Abbildung 224: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

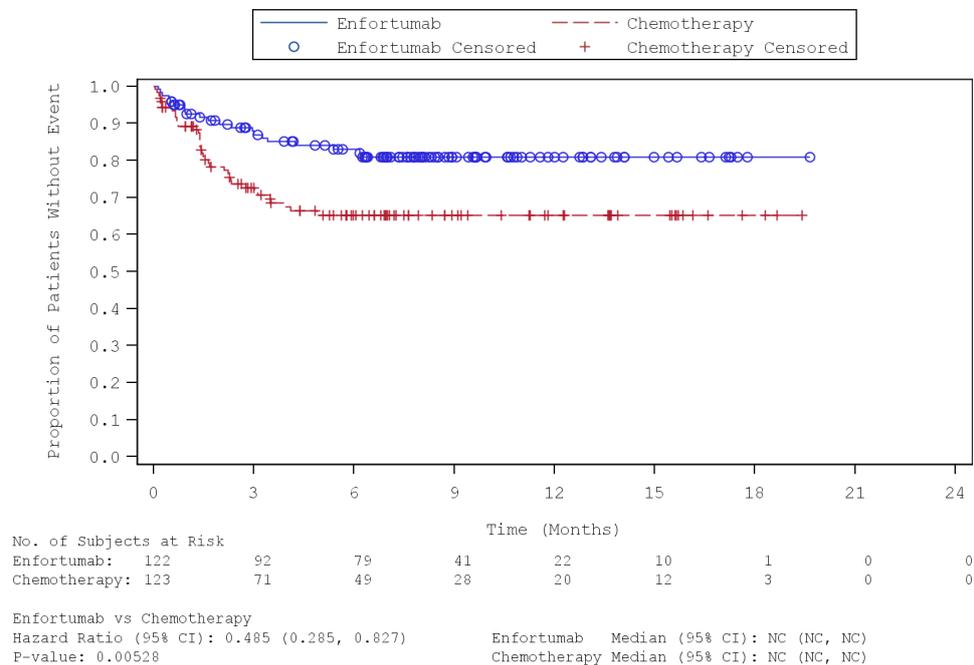


Abbildung 225: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

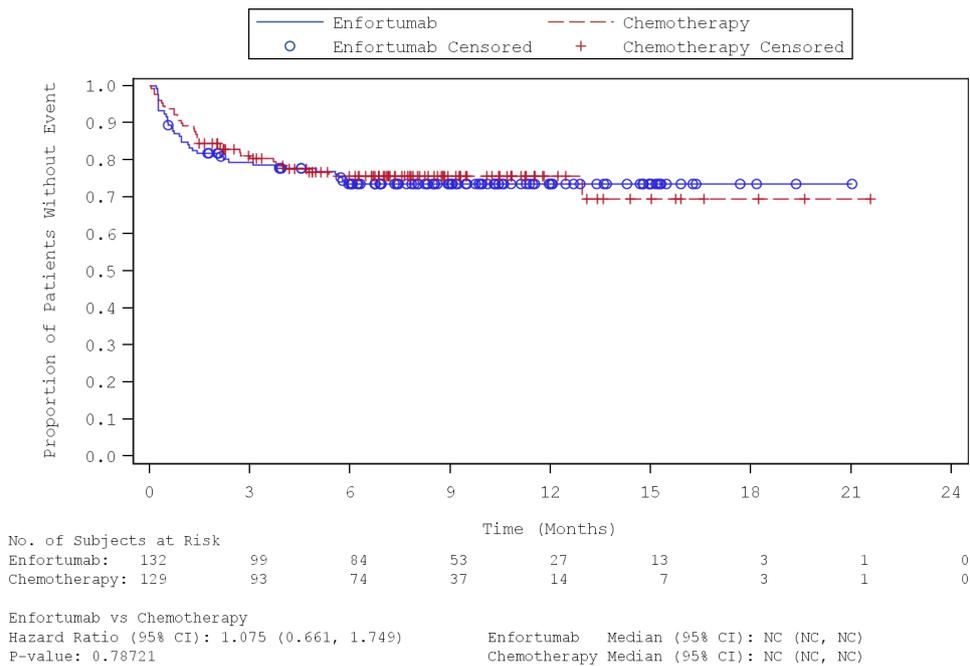


Abbildung 226: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

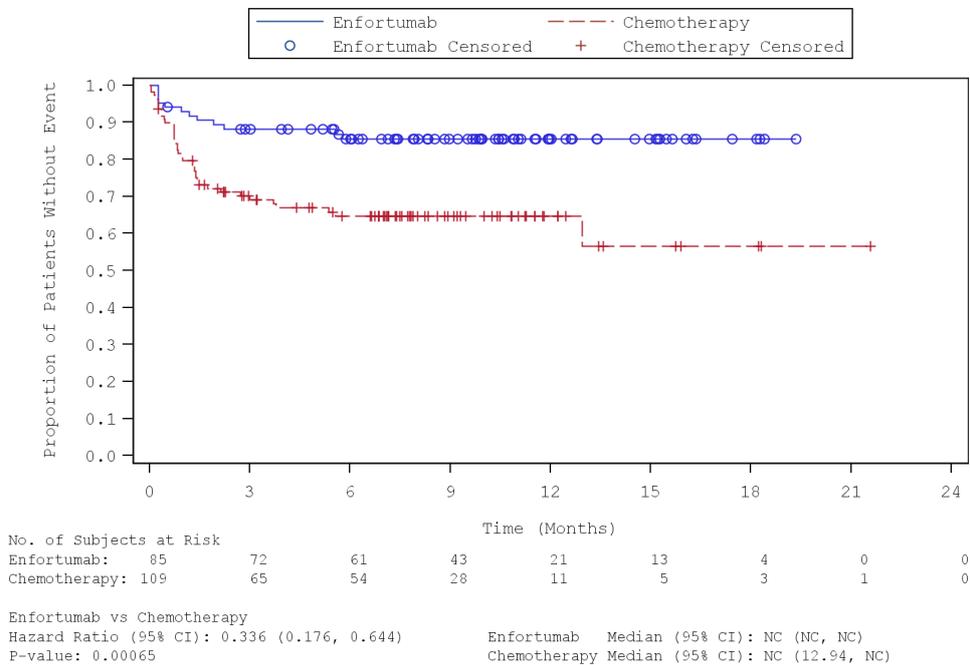


Abbildung 227: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

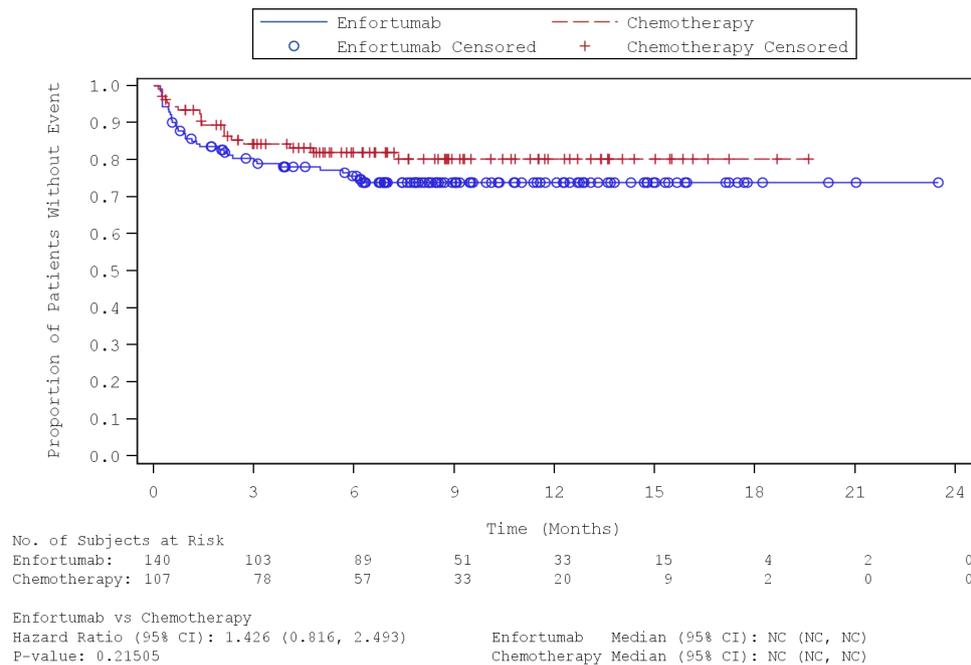


Abbildung 228: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

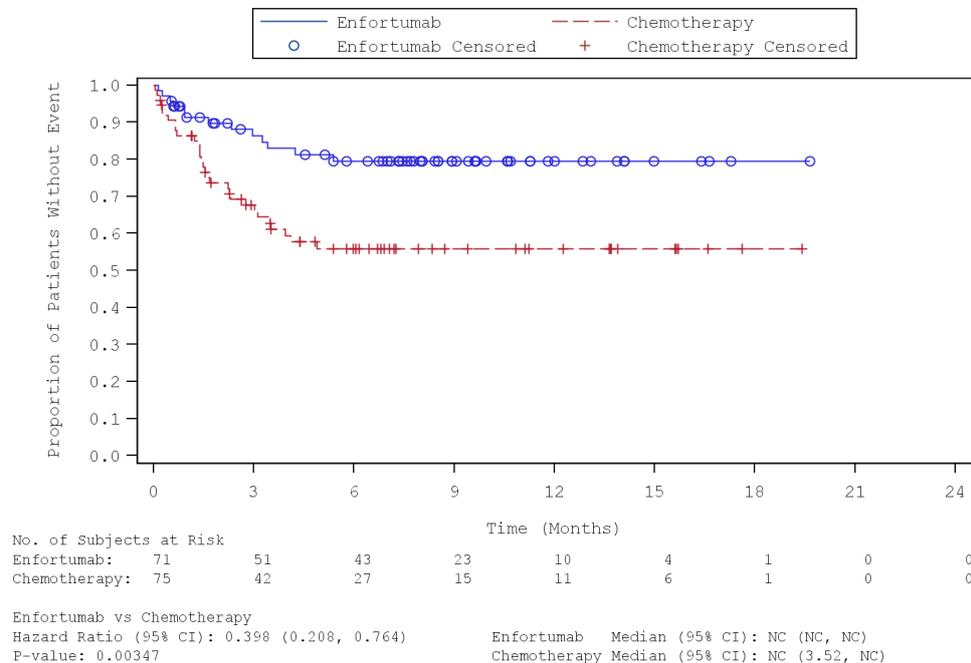


Abbildung 229: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

Tabelle 4-124: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Anämie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Anämie (PT)</b>					
<b>Region</b>					
Vereinigte Staaten	5/42 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/39 (46,2)	n. e. [1,38; n. e.]	0,20 [0,07; 0,53] p = 0,0006
Westeuropa	23/122 (18,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	40/123 (32,5)	n. e. [22,97; n. e.]	0,50 [0,30; 0,83] p = 0,0050
Sonstige	34/132 (25,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	33/129 (25,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,62; 1,61] p = 0,9969
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0078</b>
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	12/85 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	39/109 (35,8)	n. e. [12,94; n. e.]	0,32 [0,17; 0,61] p = 0,0004
Paclitaxel	36/140 (25,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/107 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,46 [0,84; 2,54] p = 0,1840
Vinflunin	14/71 (19,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	33/75 (44,0)	22,97 [3,48; n. e.]	0,38 [0,20; 0,71] p = 0,0013
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0005</b>
Quelle: (63)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

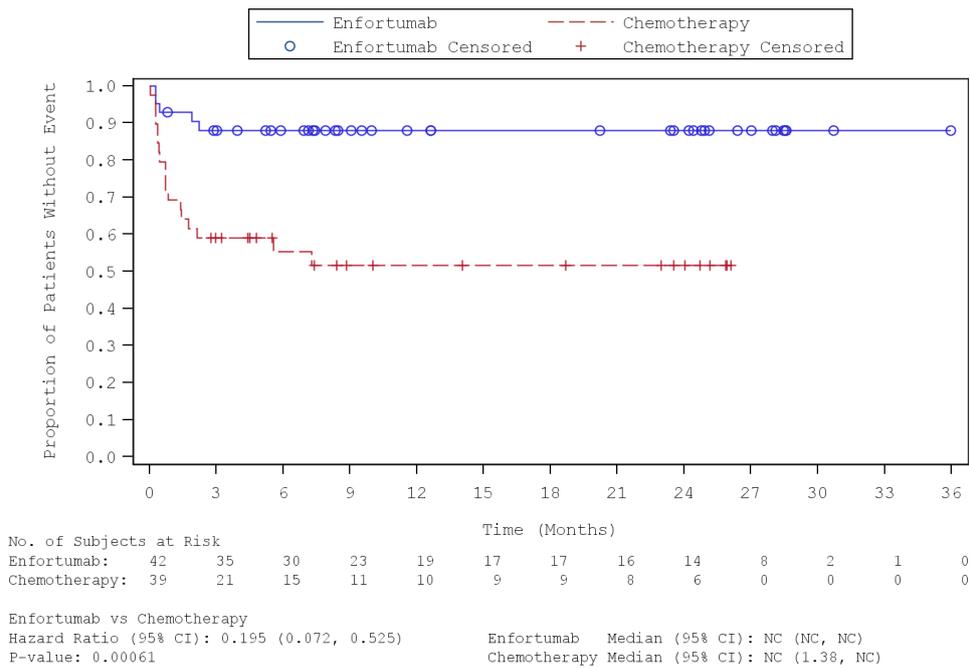


Abbildung 230: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

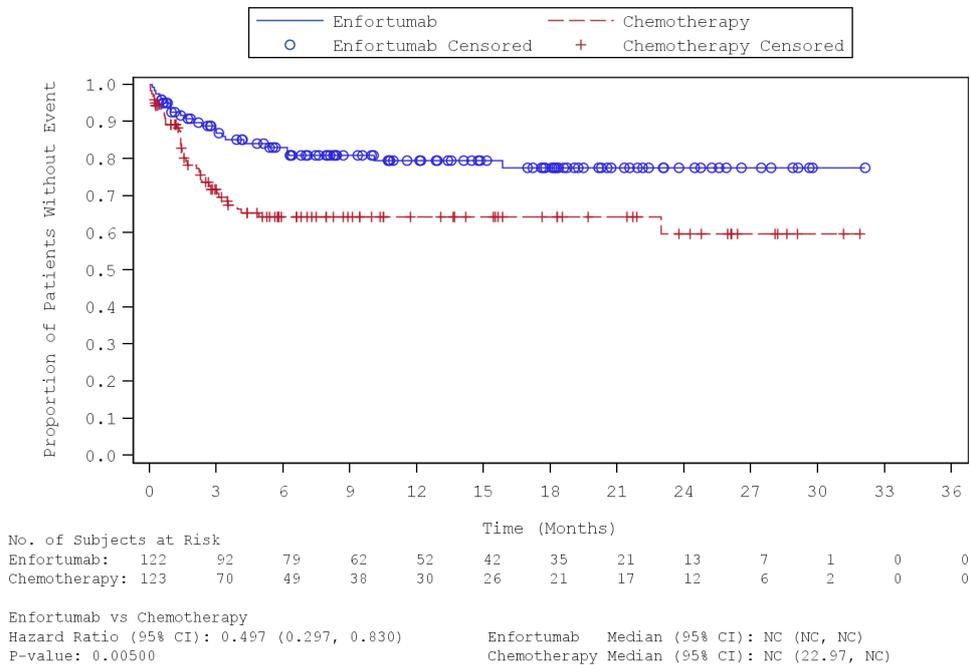


Abbildung 231: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

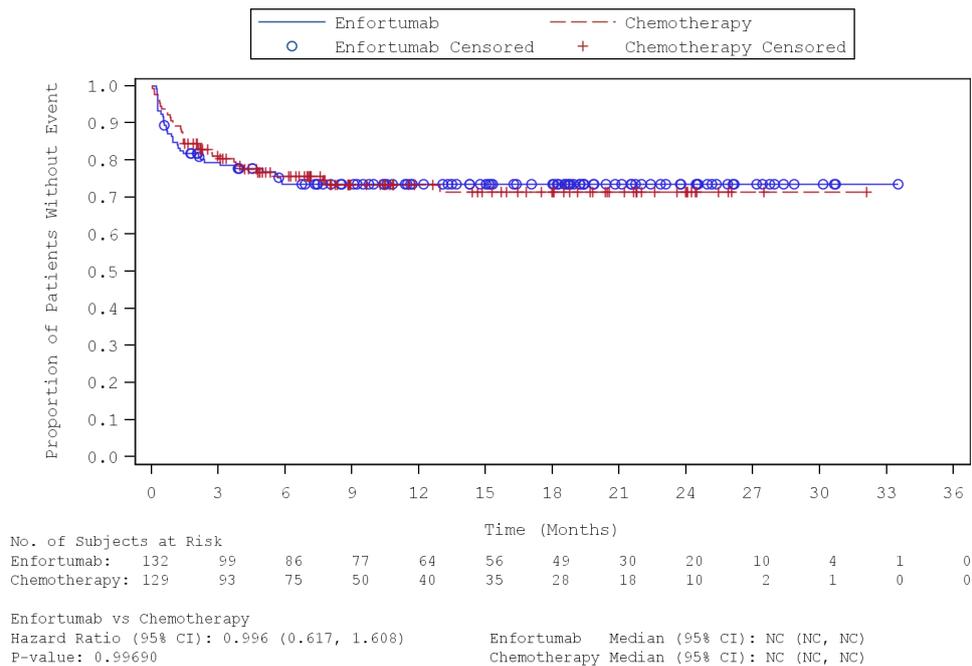


Abbildung 232: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

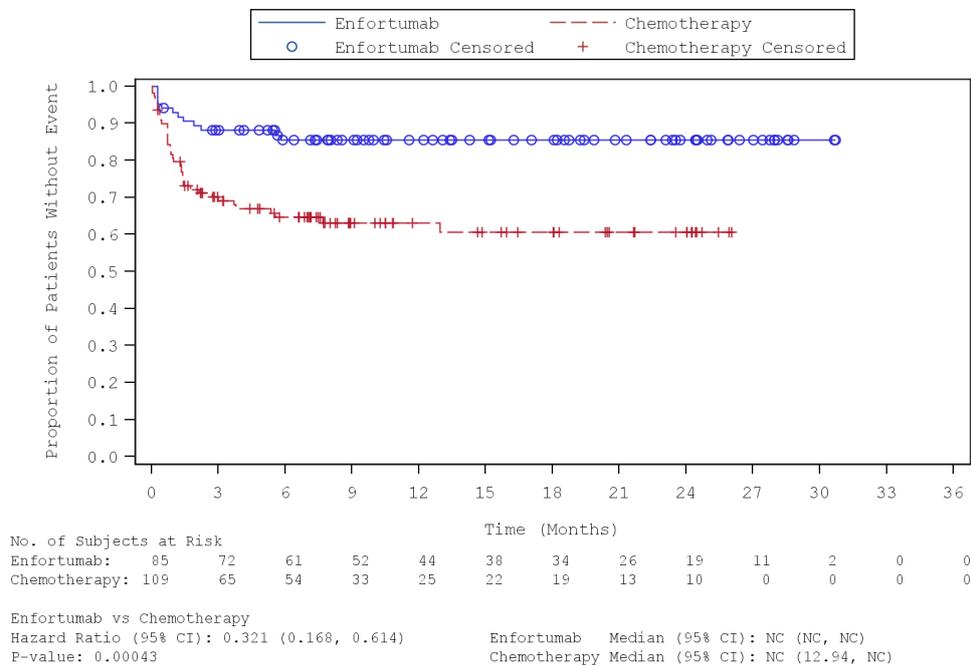


Abbildung 233: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

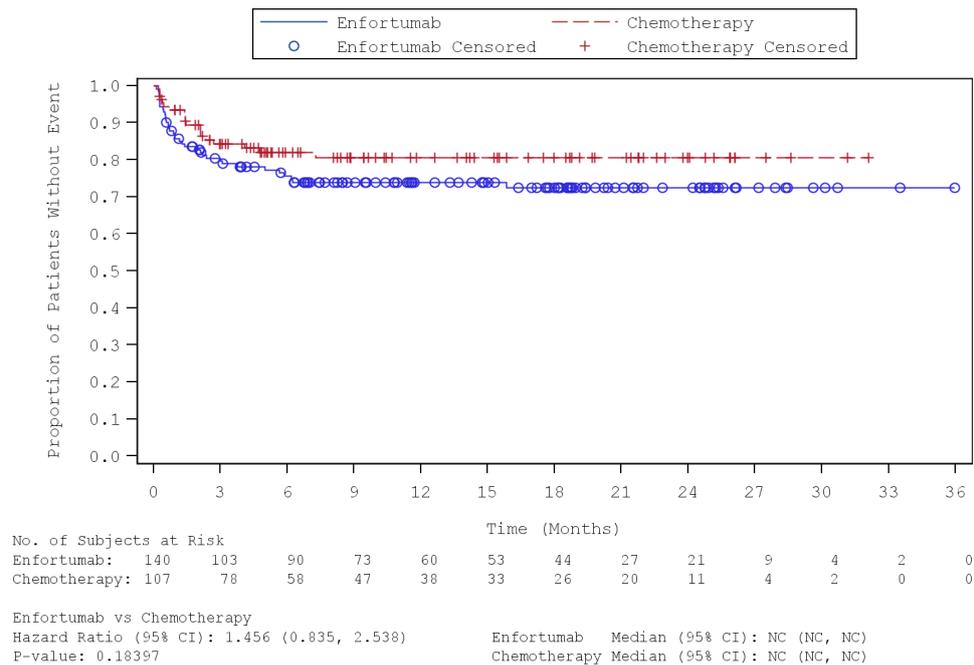


Abbildung 234: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (67)

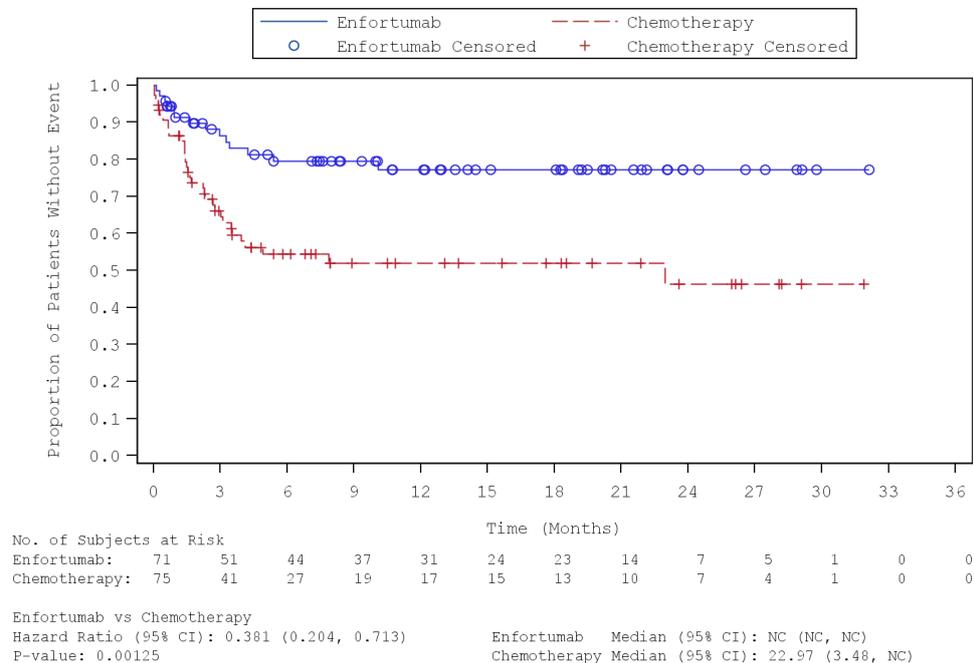


Abbildung 235: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (67)

Tabelle 4-125: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)</b>					
<b>Geschlecht</b>					
männlich	2/234 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/219 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,12 [0,03; 0,52] p = 0,0007
weiblich	2/62 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/72 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,36 [0,21; 26,05] p = 0,4467
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0372</b>
Quelle: (61)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

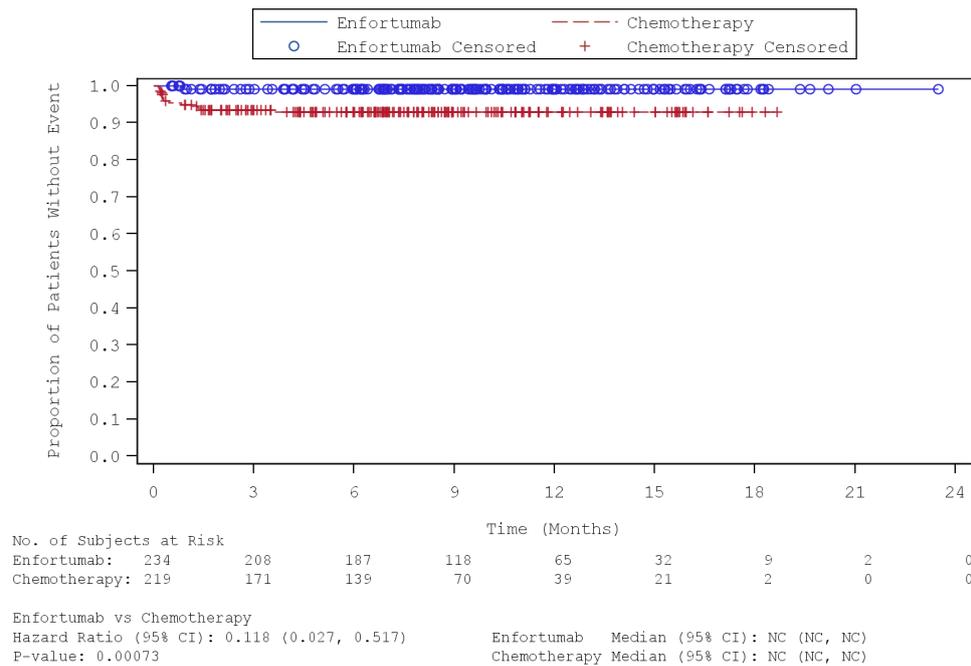


Abbildung 236: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „UE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

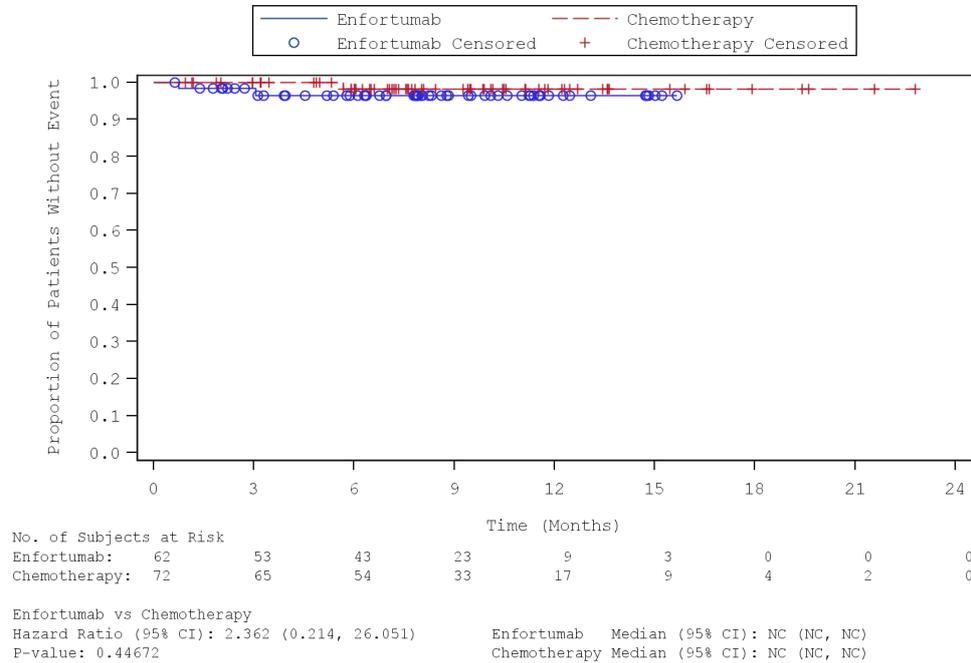


Abbildung 237: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „UE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

Tabelle 4-126: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)</b>					
<b>Geschlecht</b>					
männlich	2/234 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/219 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,12 [0,03; 0,52] p = 0,0007
weiblich	2/62 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/72 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,36 [0,21; 26,05] p = 0,4467
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0372</b>
Quelle: (63) 2. Datenschnitt: 30.07.2021 a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test. b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion. Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

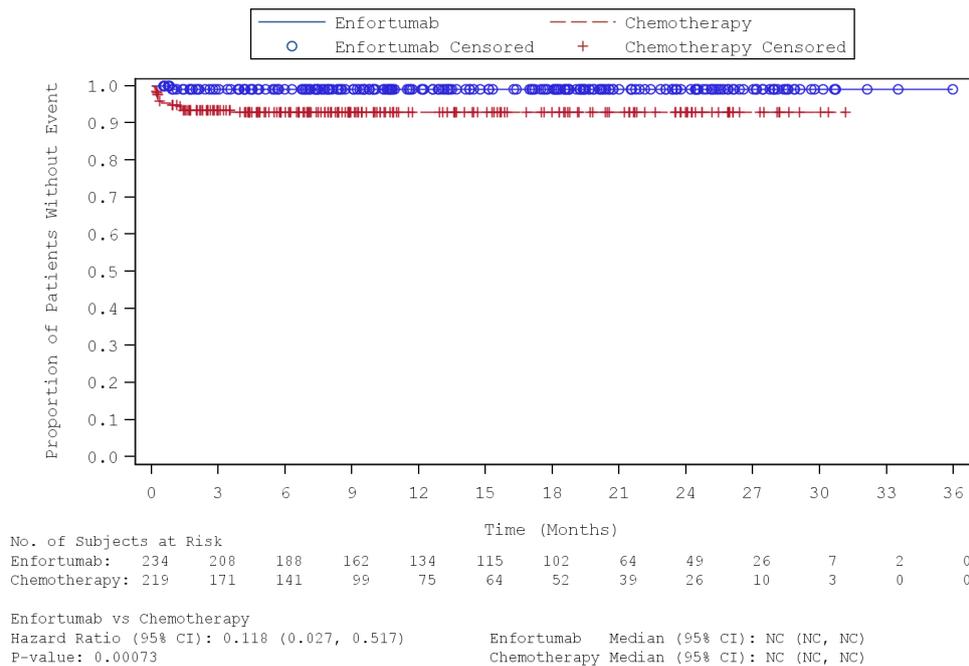


Abbildung 238: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „UE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

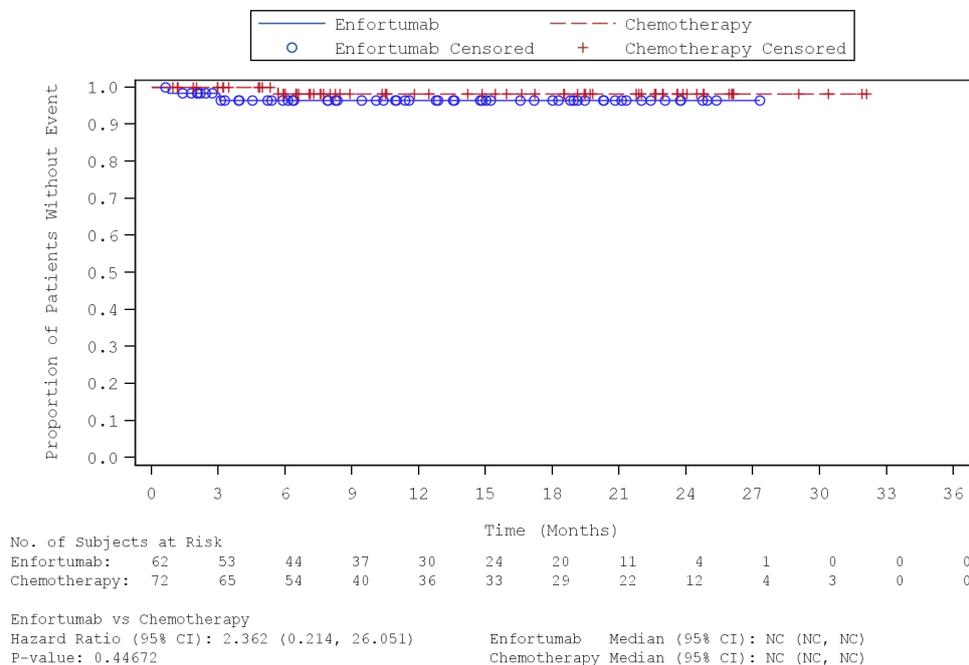


Abbildung 239: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „UE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

Tabelle 4-127: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Augenerkrankungen (SOC)</b>					
<b>Region</b>					
Vereinigte Staaten	16/42 (38,1)	n. e. [3,94; n. e.]	9/39 (23,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,89 [0,83, 4,27] p = 0,1099
Westeuropa	42/122 (34,4)	n. e. [8,80; n. e.]	7/123 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,94 [3,12; 15,46] p < 0,0001
Sonstige	22/132 (16,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/129 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,23 [1,06; 4,71] p = 0,0291
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0483</b>
Quelle: (61) Datenschnitt: 15.07.2020 a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test. b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion. Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

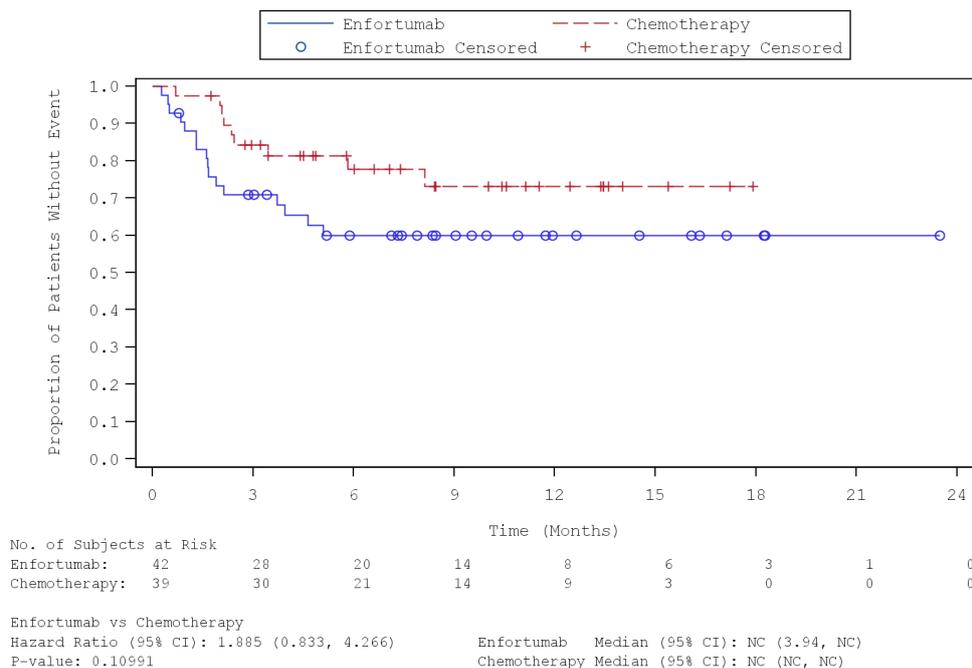


Abbildung 240: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

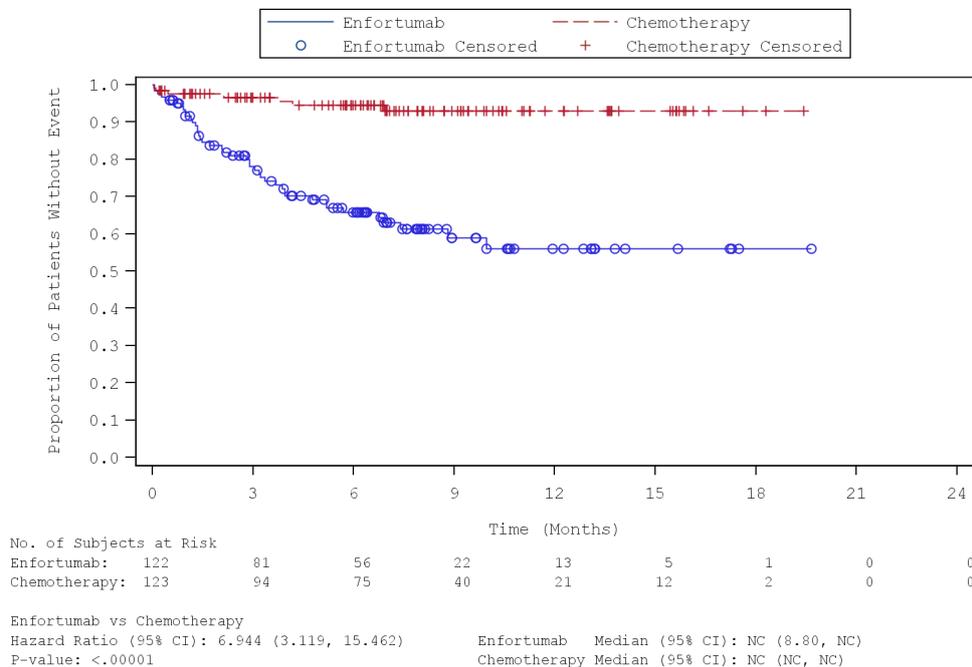


Abbildung 241: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

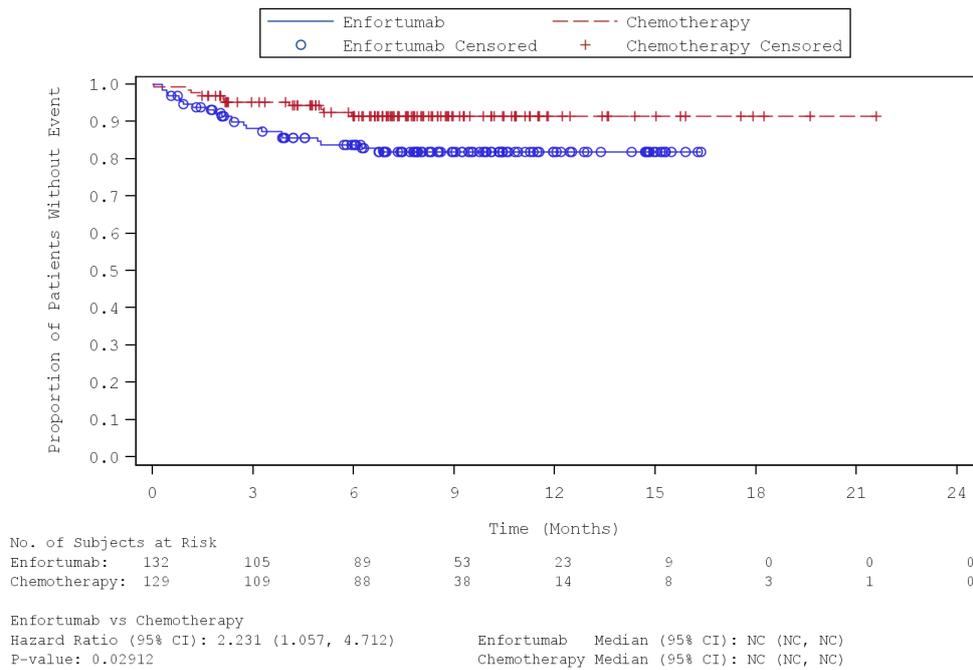


Abbildung 242: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

Tabelle 4-128: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Augenerkrankungen (SOC)</b>					
<b>Region</b>					
Vereinigte Staaten	17/42 (40,5)	n. e. [3,94; n. e.]	9/39 (23,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,00 [0,89, 4,49] p = 0,0793
Westeuropa	45/122 (36,9)	n. e. [6,90; n. e.]	7/123 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,63 [3,44; 16,92] p < 0,0001
Sonstige	24/132 (18,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/129 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,41 [1,15; 5,03] p = 0,0164
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0403</b>
Quelle: (63)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

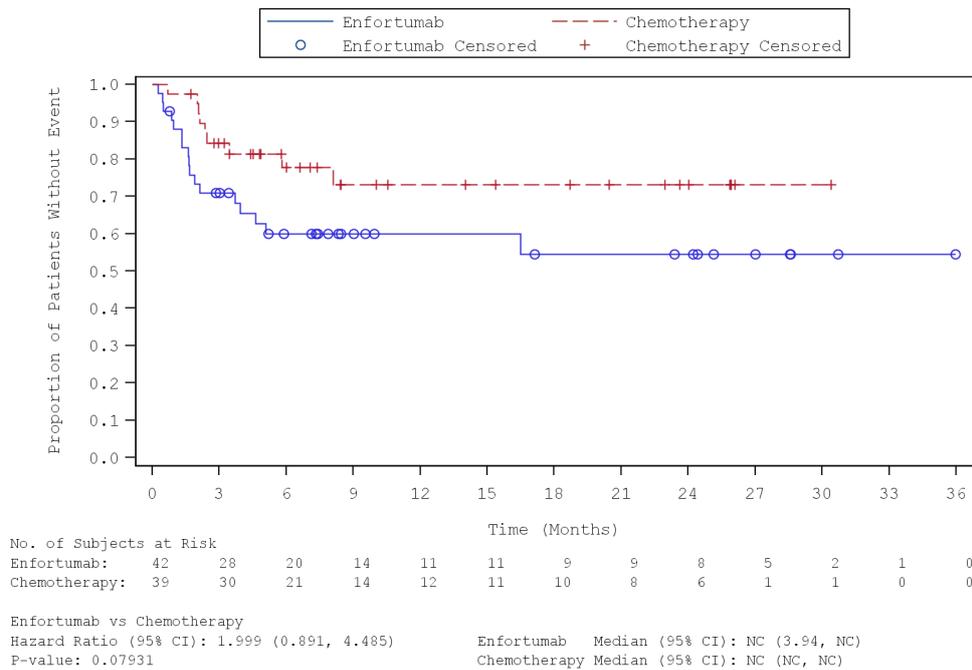


Abbildung 243: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (67)

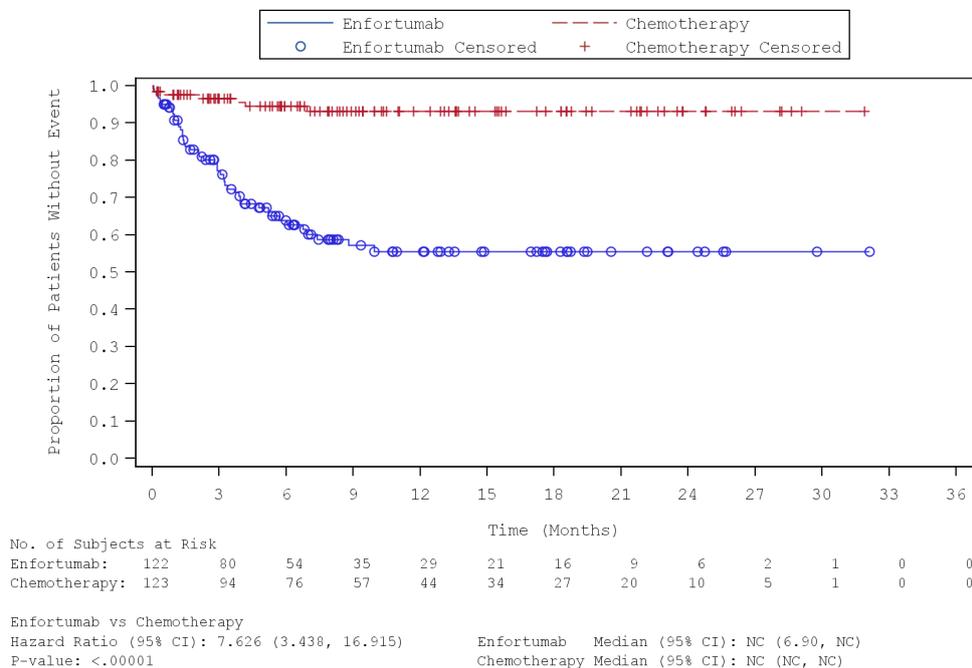


Abbildung 244: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (67)

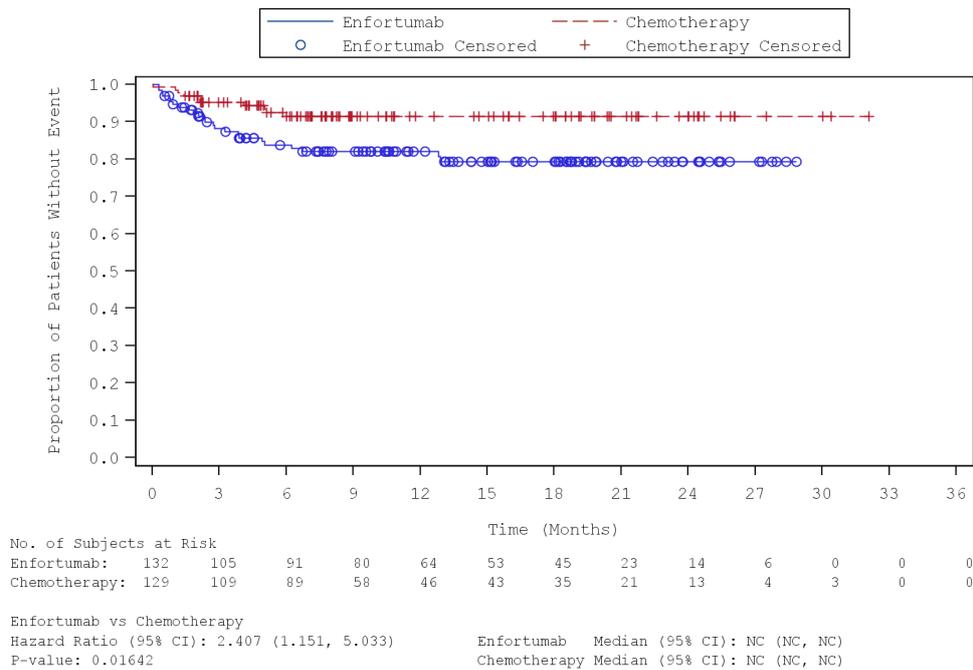


Abbildung 245: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

Tabelle 4-129: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC) – Tränensekretion verstärkt (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Augenerkrankungen (SOC) – Tränensekretion verstärkt (PT)</b>					
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	6/85 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/109 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,26; 1,96] p = 0,4770
Paclitaxel	15/140 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/107 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	11,56 [1,53; 87,43] p = 0,0025
Vinflunin	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/75 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10,20 [1,29; 80,53] p = 0,0074
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0102</b>
Quelle: (61)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

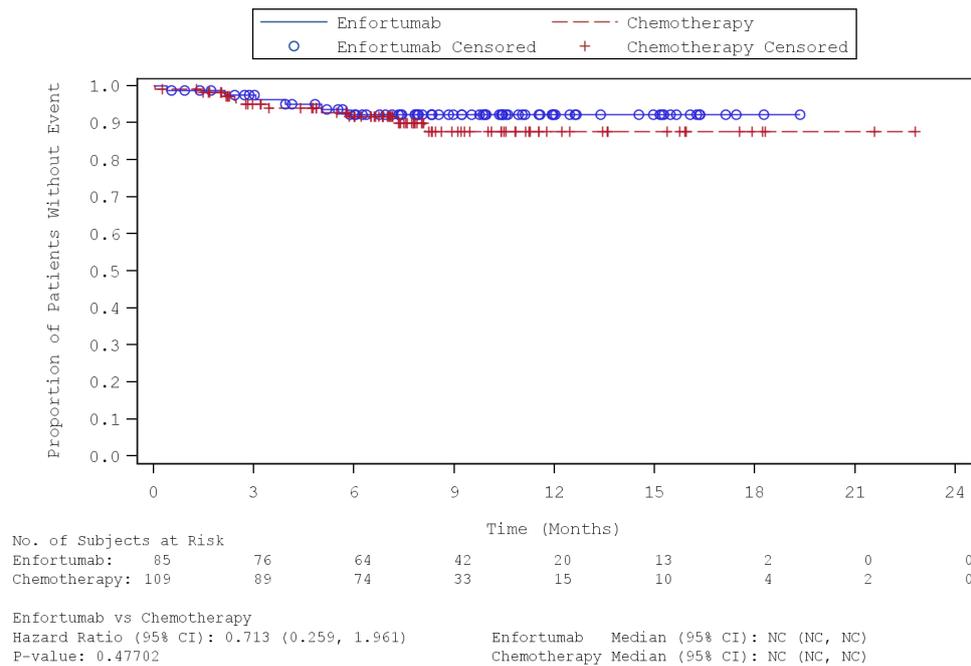


Abbildung 246: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Tränensekretion verstärkt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

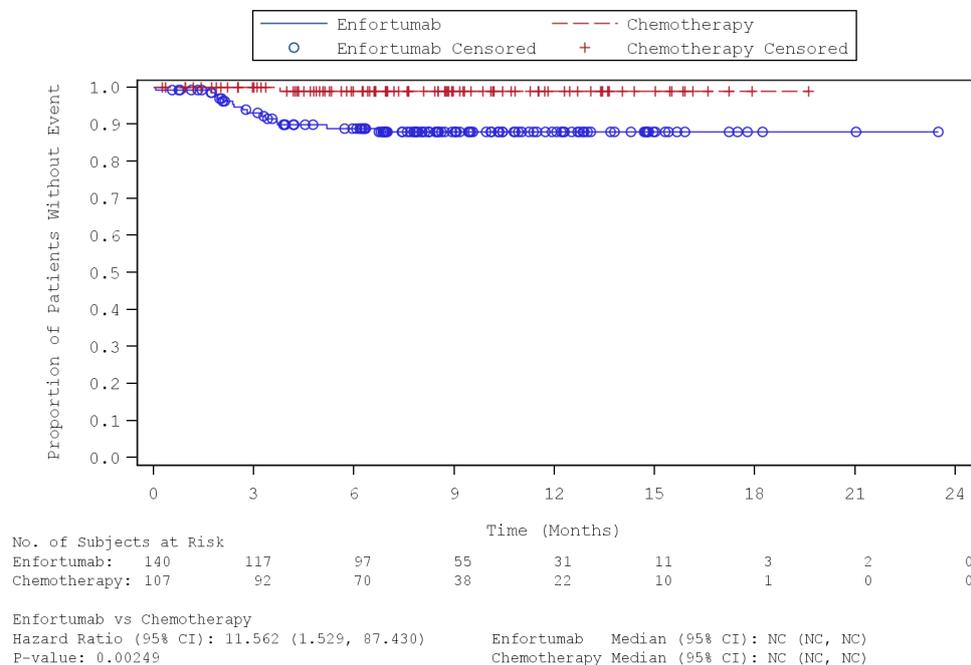


Abbildung 247: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Tränensekretion verstärkt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

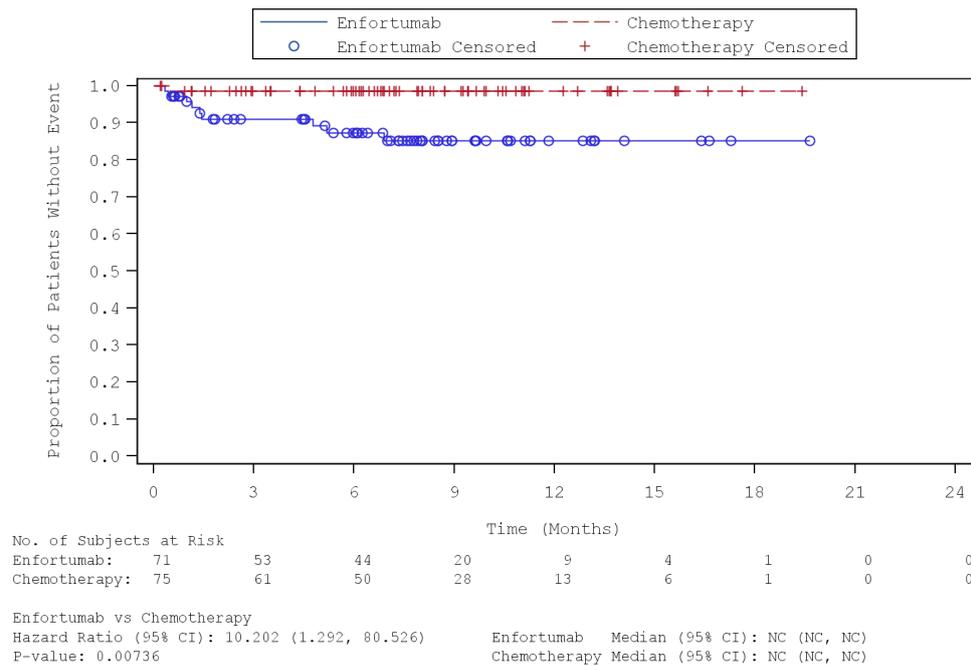


Abbildung 248: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Tränensekretion verstärkt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

Tabelle 4-130: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC) – Tränensekretion verstärkt (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Augenerkrankungen (SOC) – Tränensekretion verstärkt (PT)</b>					
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	6/85 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/109 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,70 [0,25; 1,93] p = 0,4827
Paclitaxel	17/140 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/107 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	13,07 [1,74; 98,08] p = 0,0011
Vinflunin	11/71 (15,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/75 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	12,58 [1,62; 97,46] p = 0,0021
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0052</b>
Quelle: (63)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

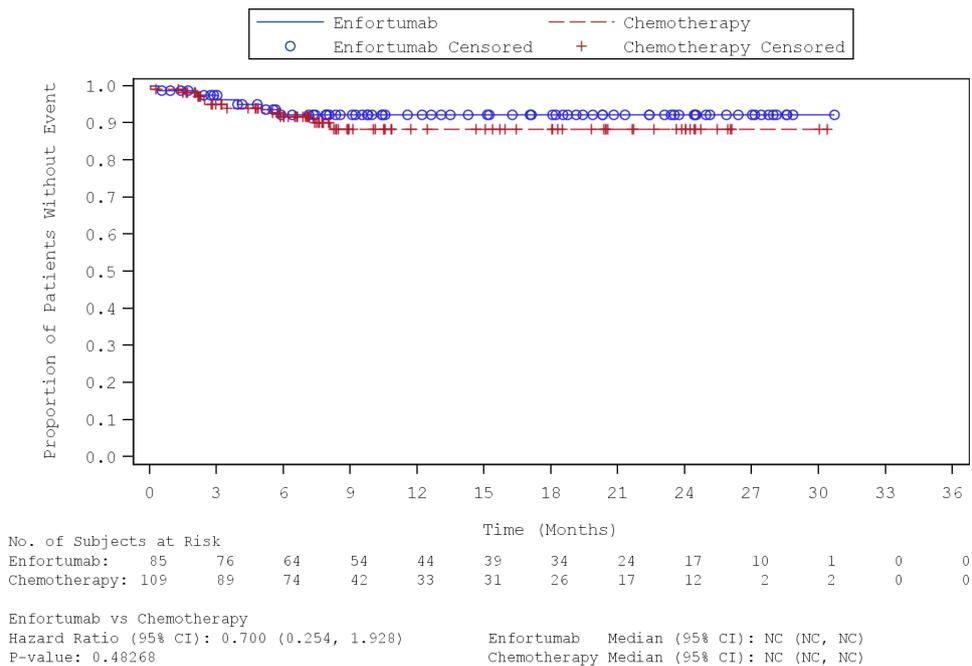


Abbildung 249: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Tränensekretion verstärkt (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

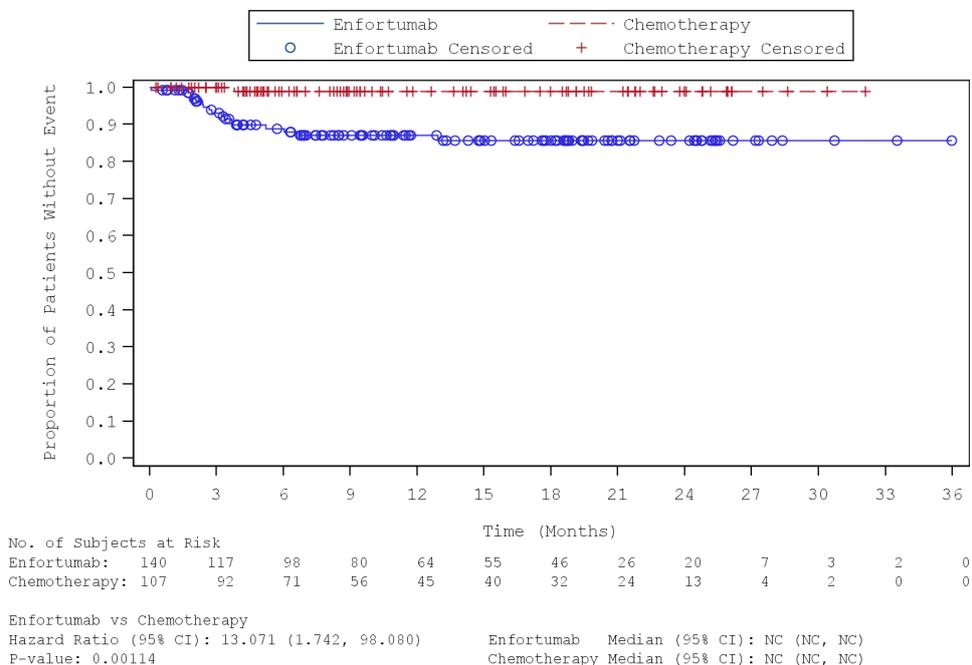


Abbildung 250: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Tränensekretion verstärkt (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

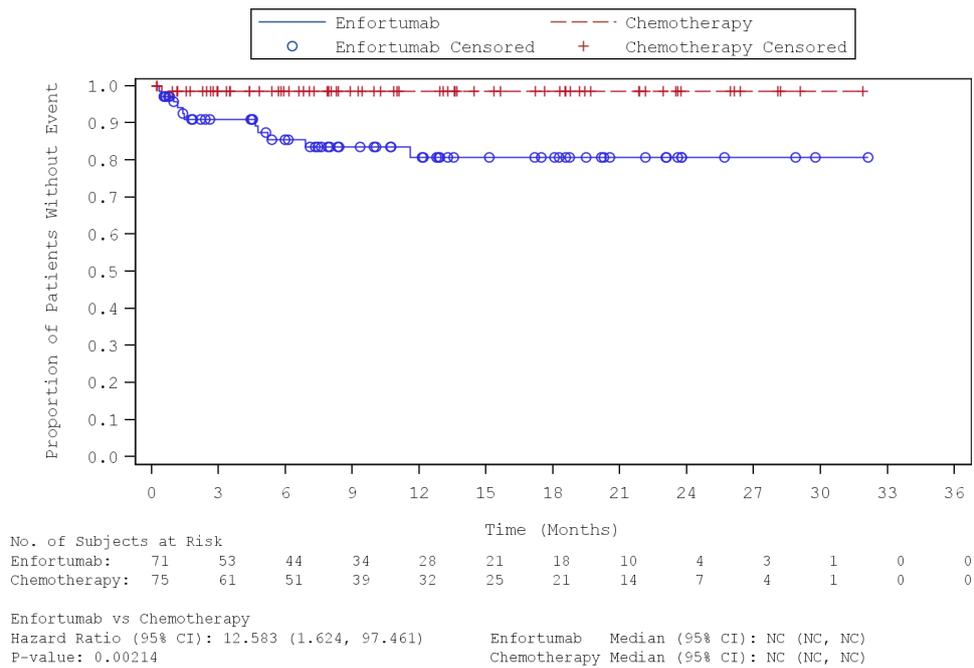


Abbildung 251: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Tränensekretion verstärkt (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

Tabelle 4-131: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC) – Sehen verschwommen (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Augenerkrankungen (SOC) – Sehen verschwommen (PT)</b>					
<i>Alter-1</i>					
< 65 Jahren	2/106 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/103 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,61 [0,10; 3,63] p = 0,5890
≥ 65 Jahren	14/190 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/188 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,05 [1,60; 31,00] p = 0,0026
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0384</b>
<i>Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung</i>					
Responder	1/61 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/49 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,39 [0,04; 4,25] p = 0,4270
Non-Responder	14/202 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/202 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,98 [1,59; 30,71] p = 0,0028
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0442</b>
Quelle: (61)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: PD-1: <i>Programmed cell Death-1</i> ; PD-L1: <i>Programmed Death Ligand-1</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

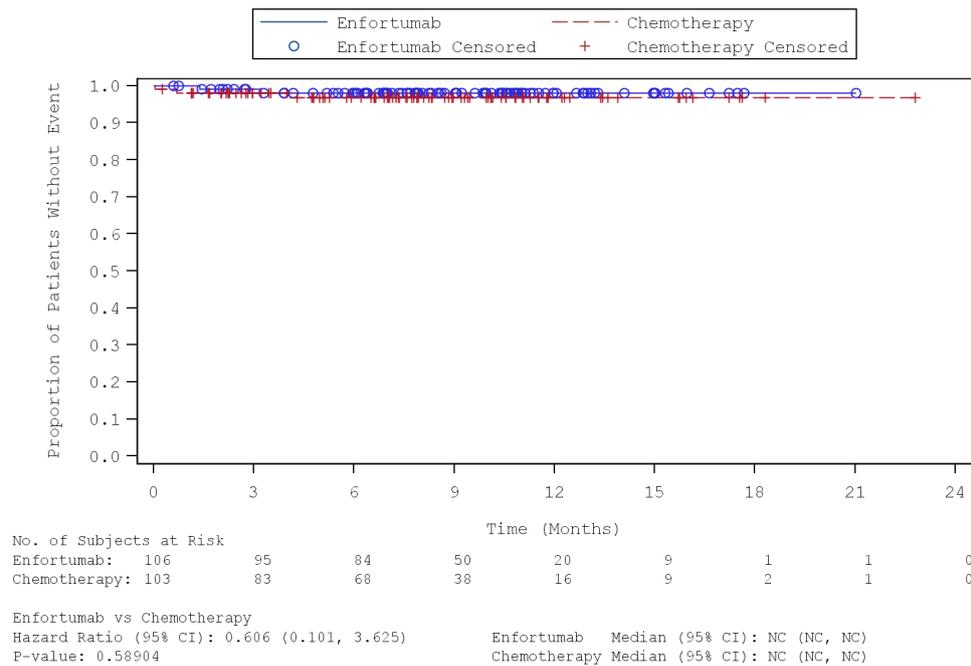


Abbildung 252: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „UE – Sehen verschwommen (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

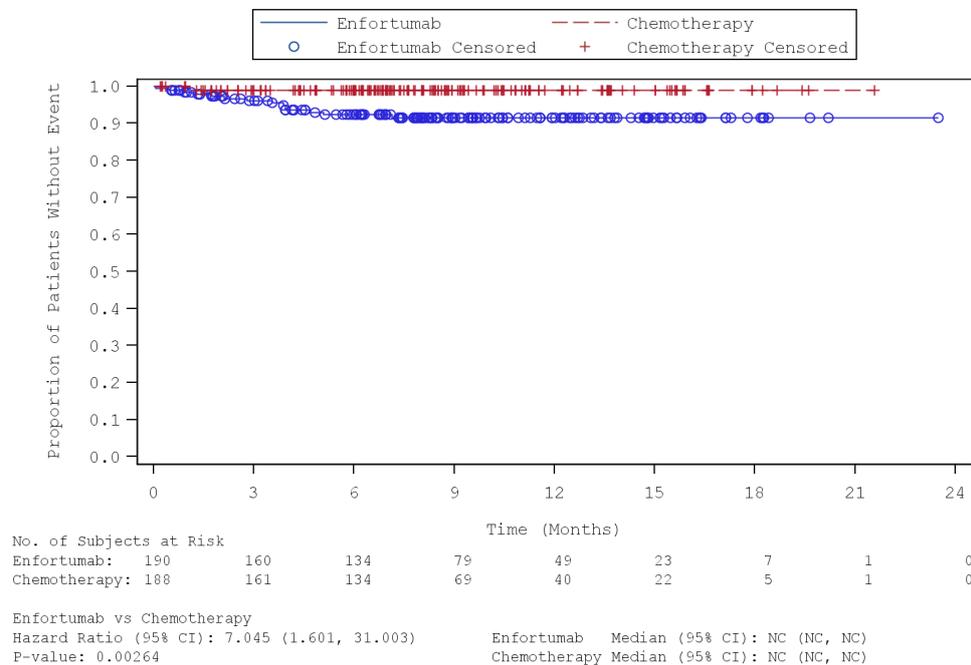


Abbildung 253: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „UE – Sehen verschwommen (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

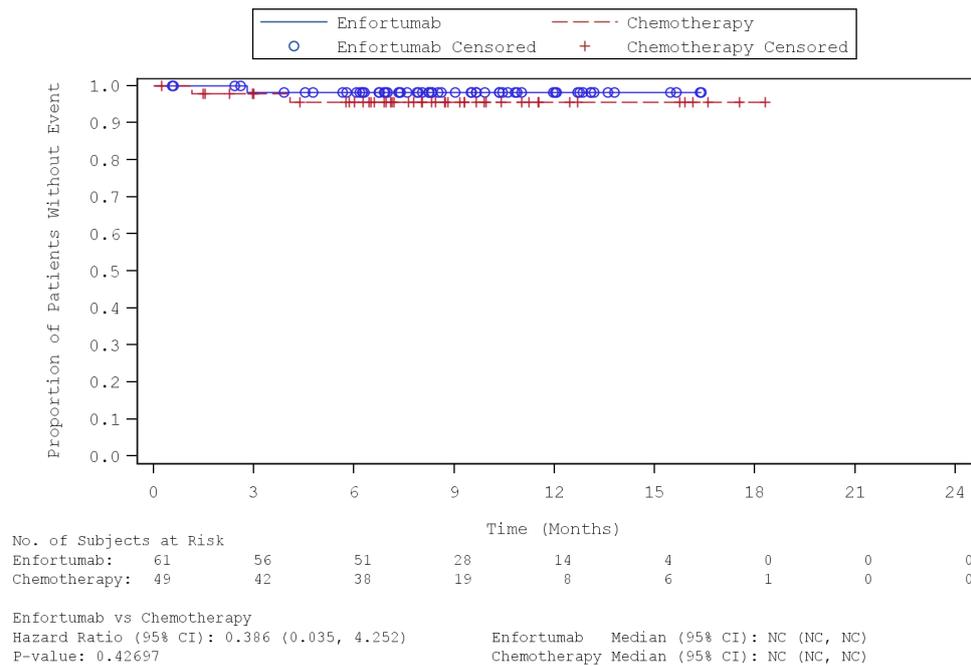


Abbildung 254: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „UE – Sehen verschwommen (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

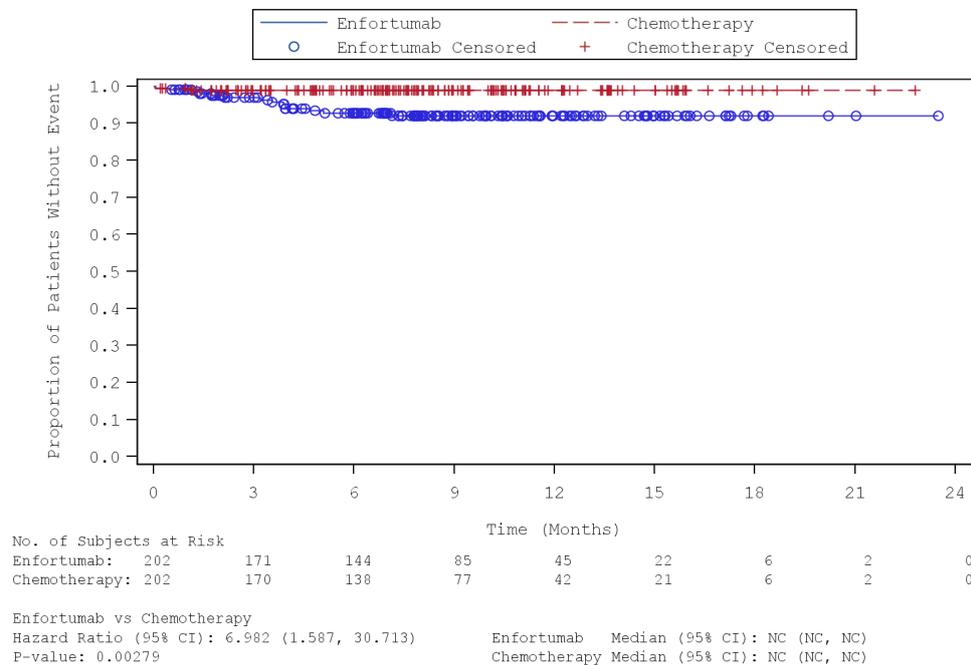


Abbildung 255: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „UE – Sehen verschwommen (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

Tabelle 4-132: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Augenerkrankungen (SOC) – Sehen verschwommen (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Augenerkrankungen (SOC) – Sehen verschwommen (PT)</b>					
<b><i>Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung</i></b>					
Responder	1/61 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/49 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,37 [0,03; 4,12] p = 0,4270
Non-Responder	15/202 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/202 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,46 [1,71; 32,63] p = 0,0017
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0373</b>
Quelle: (63)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: PD-1: <i>Programmed cell Death-1</i> ; PD-L1: <i>Programmed Death Ligand-1</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; n: <i>Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis</i> ; N: <i>Anzahl an Patienten in der Analyse</i> ; n. e.: <i>Nicht erreicht</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

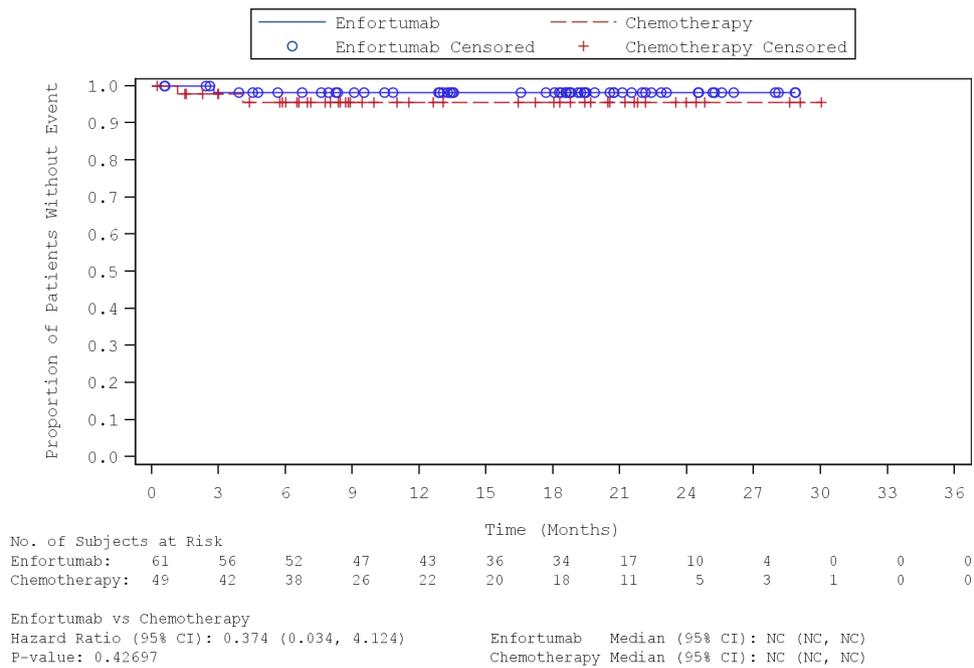


Abbildung 256: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „UE – Sehen verschwommen (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (67)

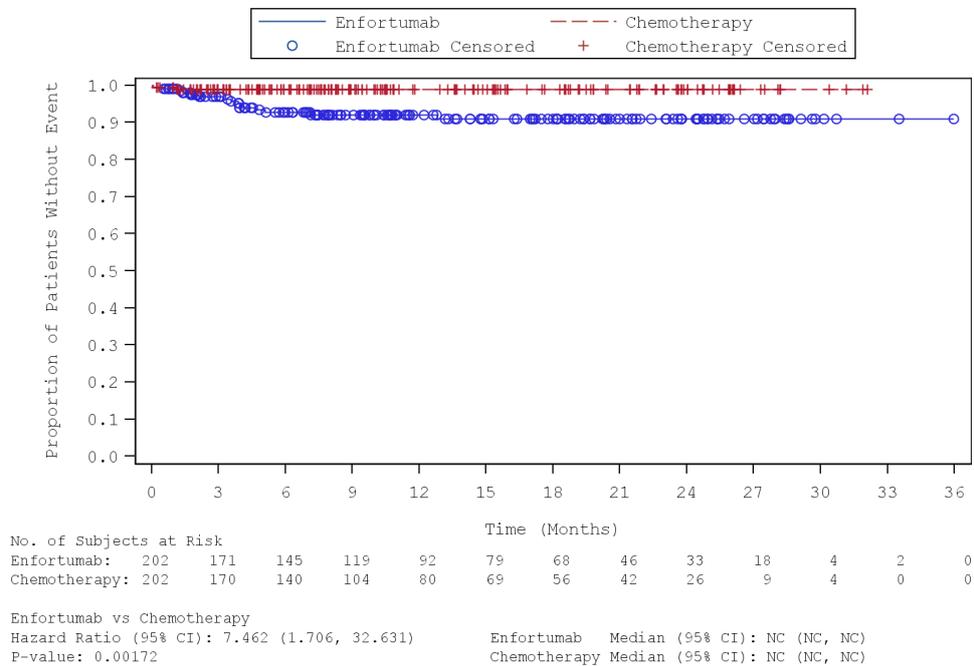


Abbildung 257: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „UE – Sehen verschwommen (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (67)

Tabelle 4-133: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Diarrhö (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Diarrhö (PT)</b>					
<b>Region</b>					
Vereinigte Staaten	13/42 (31,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/39 (41,0)	n. e. [2,69; n. e.]	0,70 [0,34; 1,46] p = 0,3681
Westeuropa	51/122 (41,8)	n. e. [5,68; n. e.]	24/123 (19,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,36 [1,45; 3,83] p = 0,0004
Sonstige	39/132 (29,5)	n. e. [15,11; n. e.]	27/129 (20,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,42 [0,87; 2,31] p = 0,1666
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0236</b>
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	24/85 (28,2)	n. e. [15,11; n. e.]	34/109 (31,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,47; 1,33] p = 0,3795
Paclitaxel	48/140 (34,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/107 (16,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,23 [1,30; 3,84] p = 0,0027
Vinflunin	31/71 (43,7)	n. e. [2,40; n. e.]	15/75 (20,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,57 [1,39; 4,77] p = 0,0015
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0046</b>
Quelle: (61)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

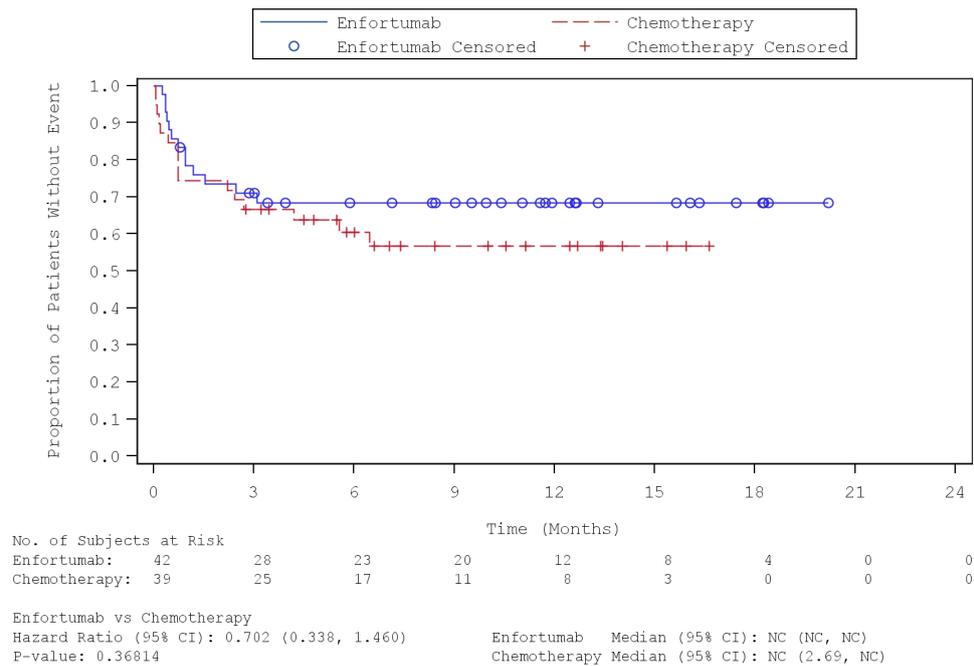


Abbildung 258: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

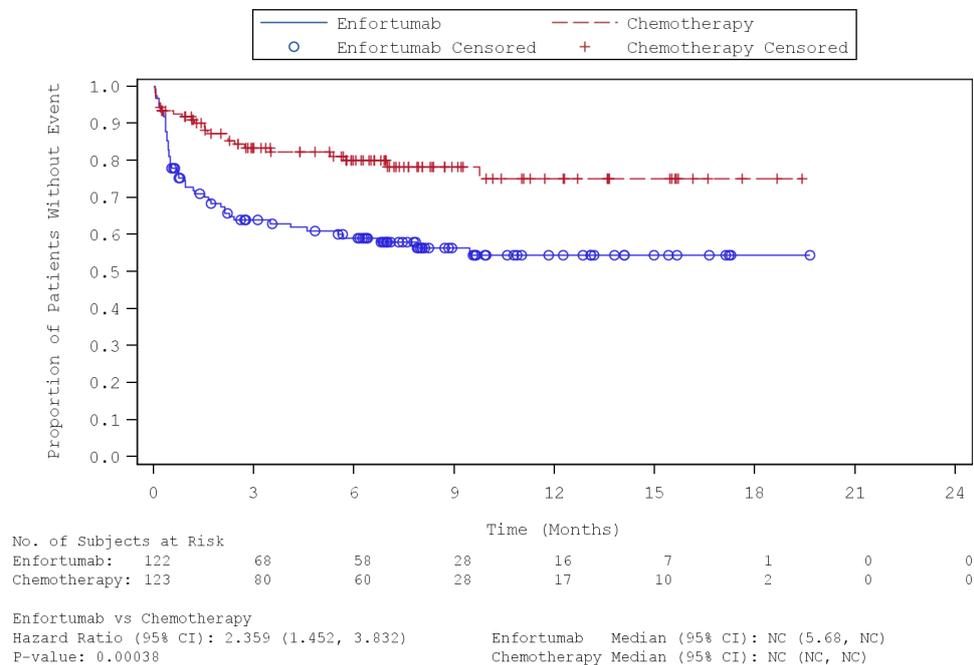


Abbildung 259: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

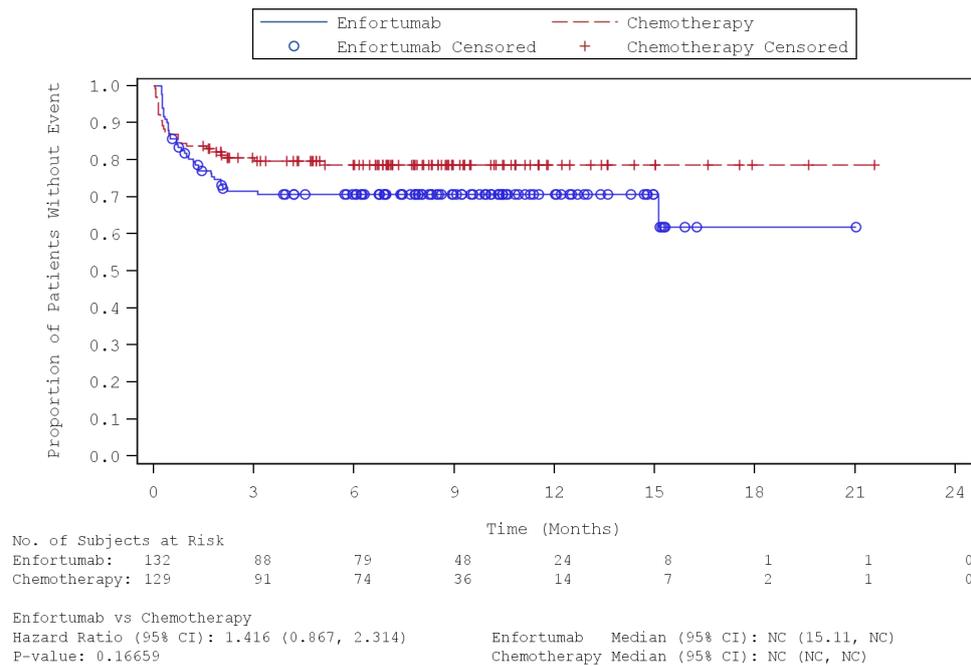


Abbildung 260: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

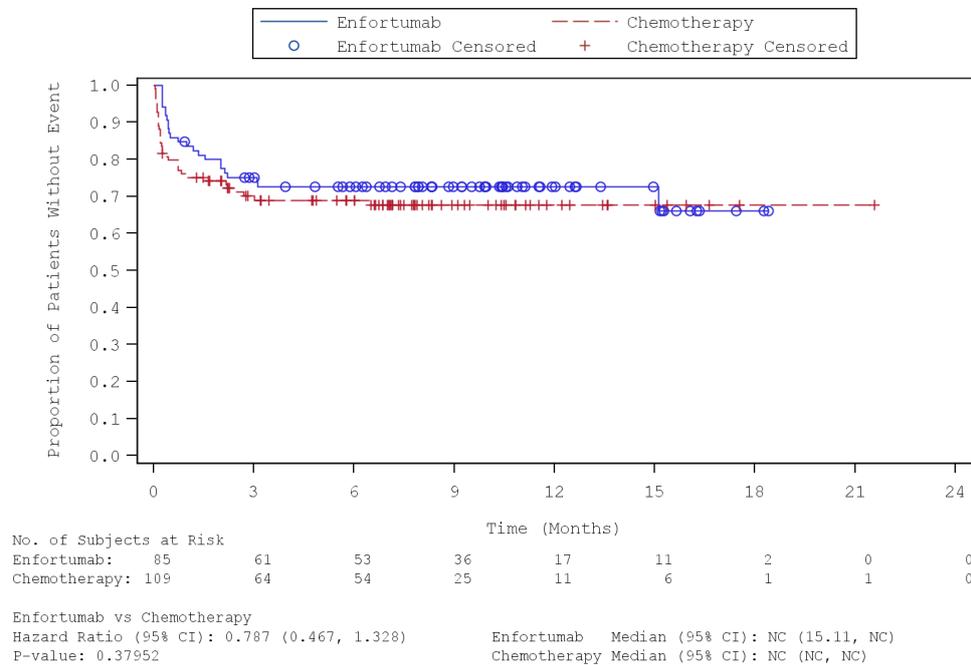


Abbildung 261: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

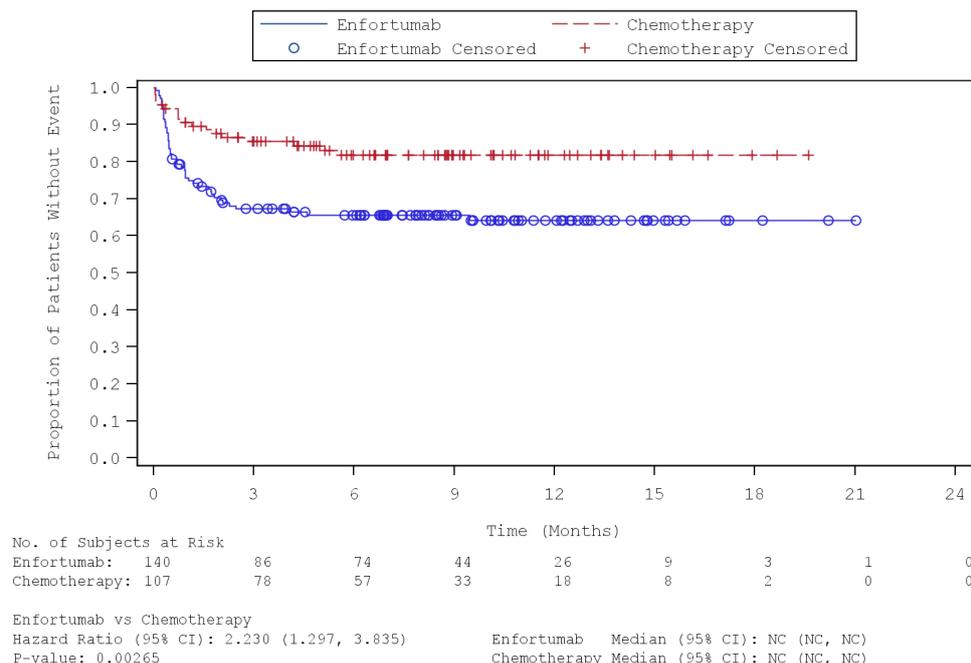


Abbildung 262: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

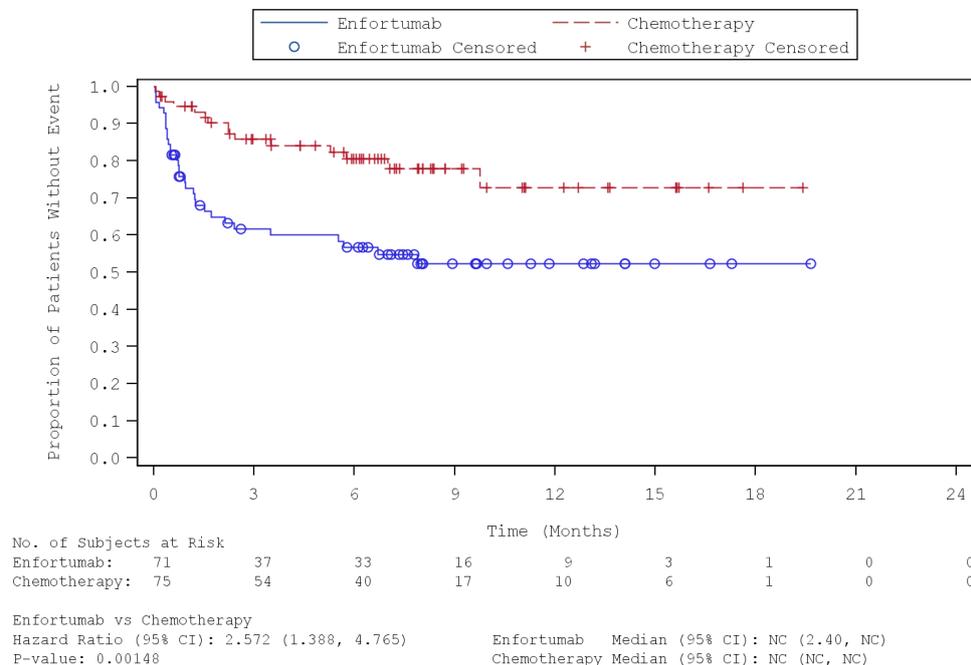


Abbildung 263: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

Tabelle 4-134: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Diarrhö (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Diarrhö (PT)</b>					
<b>Region</b>					
Vereinigte Staaten	14/42 (33,3)	n. e. [15,97; n. e.]	16/39 (41,0)	n. e. [2,69; n. e.]	0,75 [0,37; 1,54] p = 0,4492
Westeuropa	52/122 (42,6)	n. e. [5,68; n. e.]	26/123 (21,1)	n. e. [25,56; n. e.]	2,21 [1,38; 3,53] p = 0,0007
Sonstige	40/132 (30,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	28/129 (21,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,85; 2,24] p = 0,1887
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0433</b>
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	24/85 (28,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	34/109 (31,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,77 [0,46; 1,30] p = 0,3850
Paclitaxel	50/140 (35,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/107 (19,6)	n. e. [25,56; n. e.]	1,98 [1,19; 3,30] p = 0,0070
Vinflunin	32/71 (45,1)	n. e. [2,40; n. e.]	15/75 (20,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,64 [1,43; 4,87] p = 0,0009
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0051</b>
Quelle: (63)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

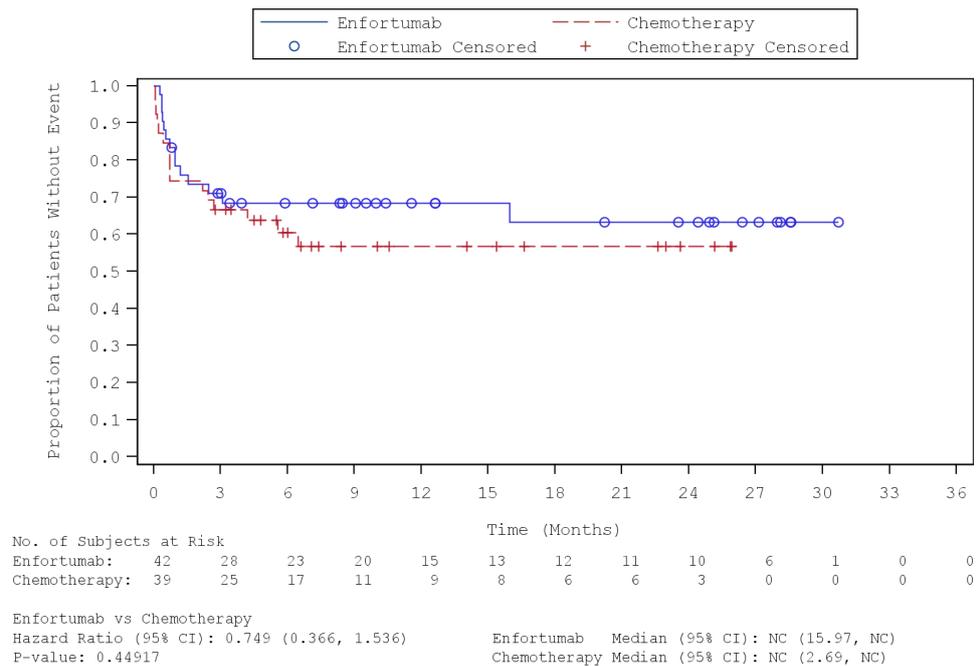


Abbildung 264: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

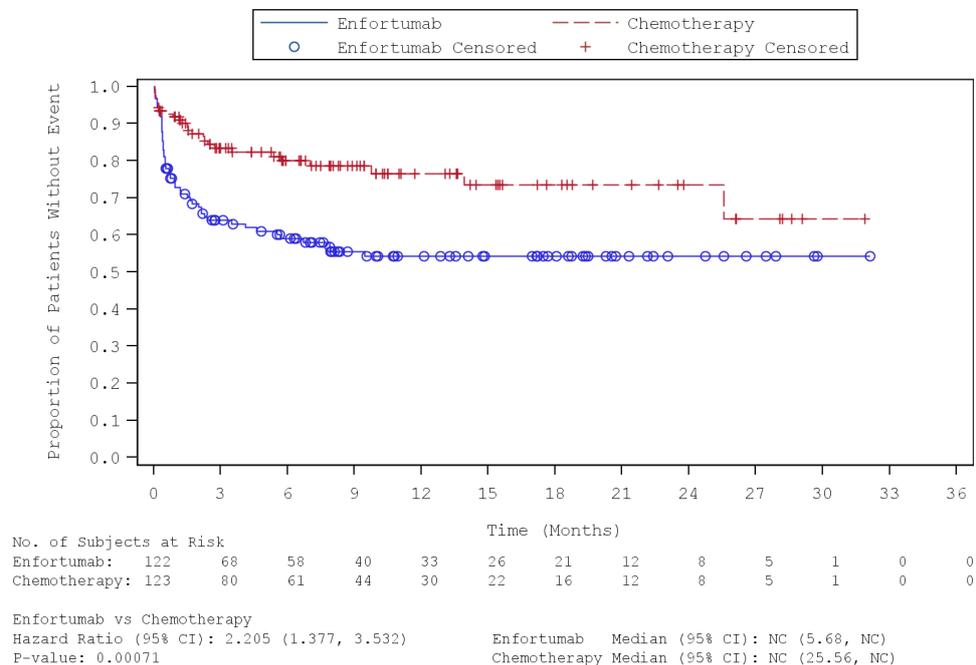


Abbildung 265: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

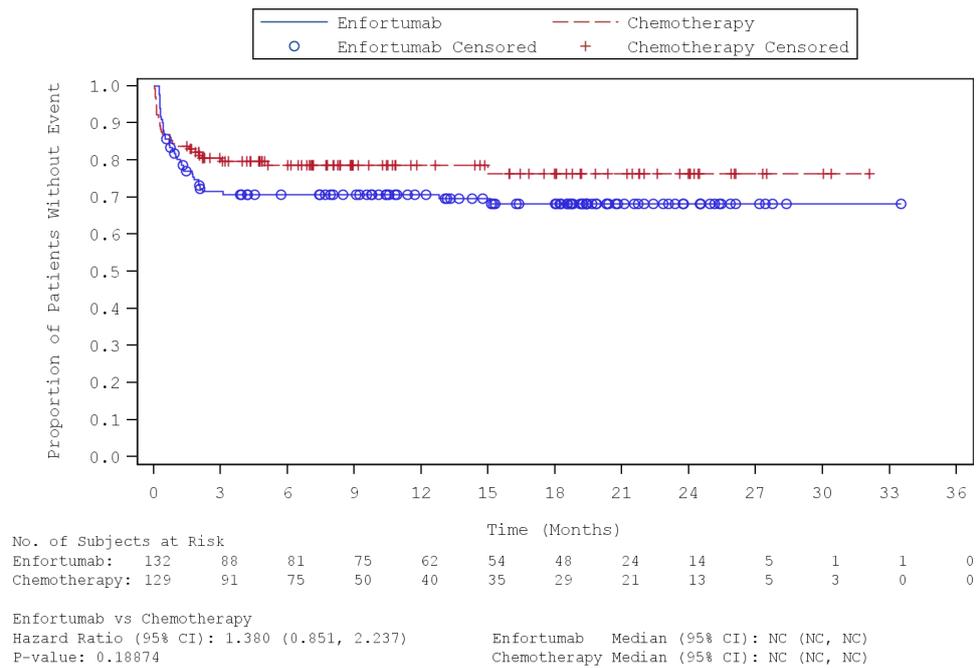


Abbildung 266: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

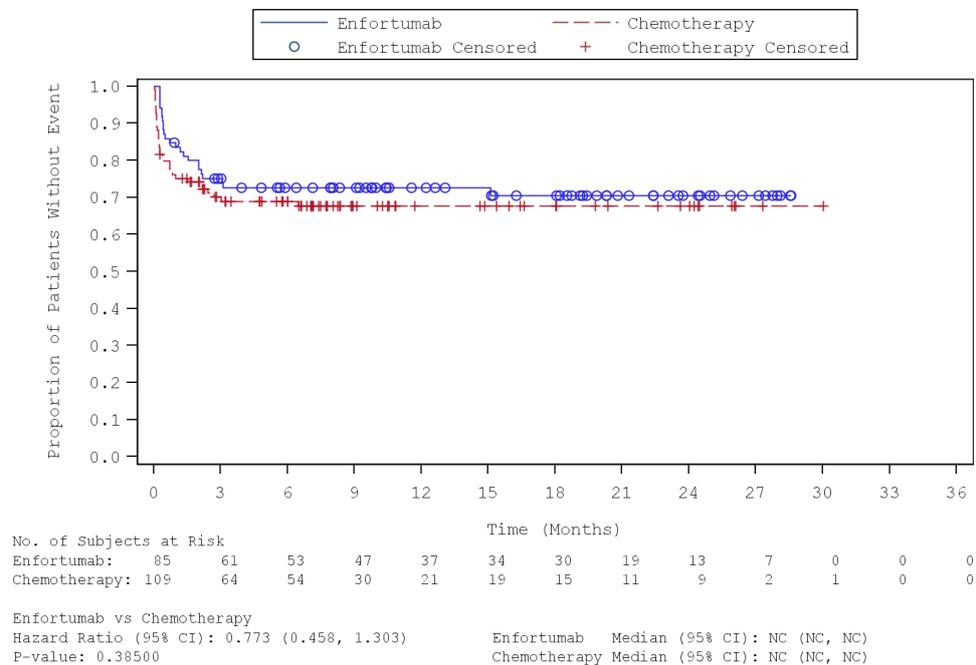


Abbildung 267: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

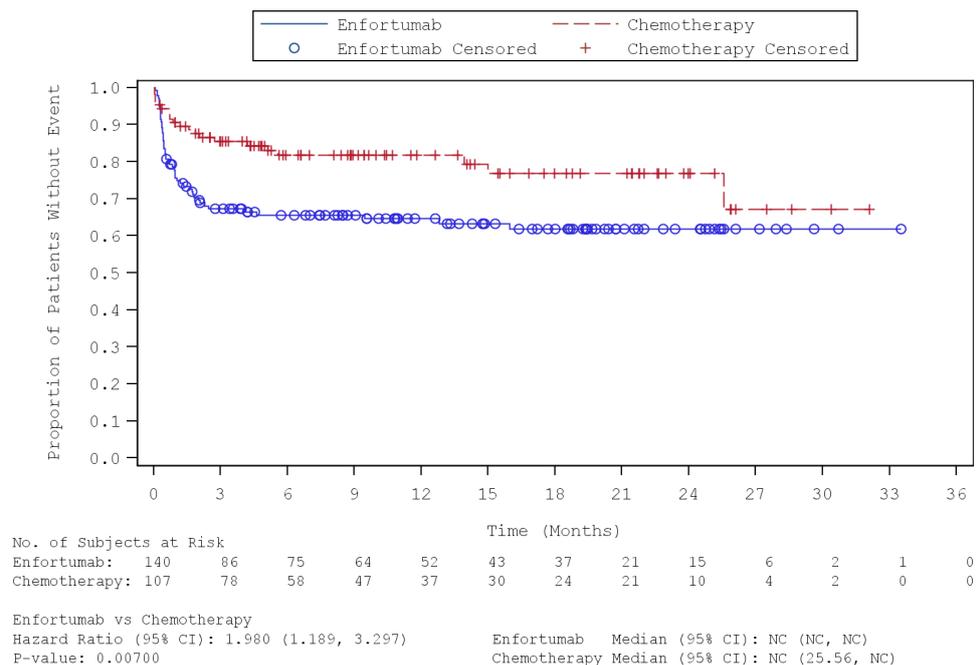


Abbildung 268: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (67)

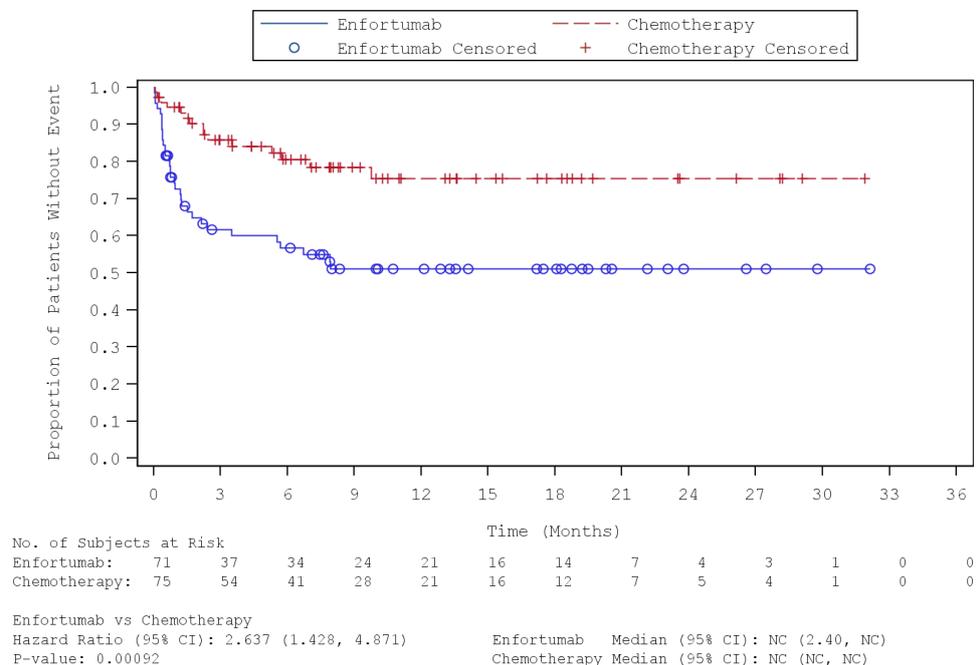


Abbildung 269: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Diarrhö (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (67)

Tabelle 4-135: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Mundtrockenheit (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Mundtrockenheit (PT)</b>					
<b><i>Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung</i></b>					
Responder	4/61 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/49 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,24; 4,79] p = 0,9344
Non-Responder	18/202 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/202 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	9,22 [2,14; 39,72] p = 0,0003
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0437</b>
Quelle: (61)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: PD-1: <i>Programmed cell Death-1</i> ; PD-L1: <i>Programmed Death Ligand-1</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

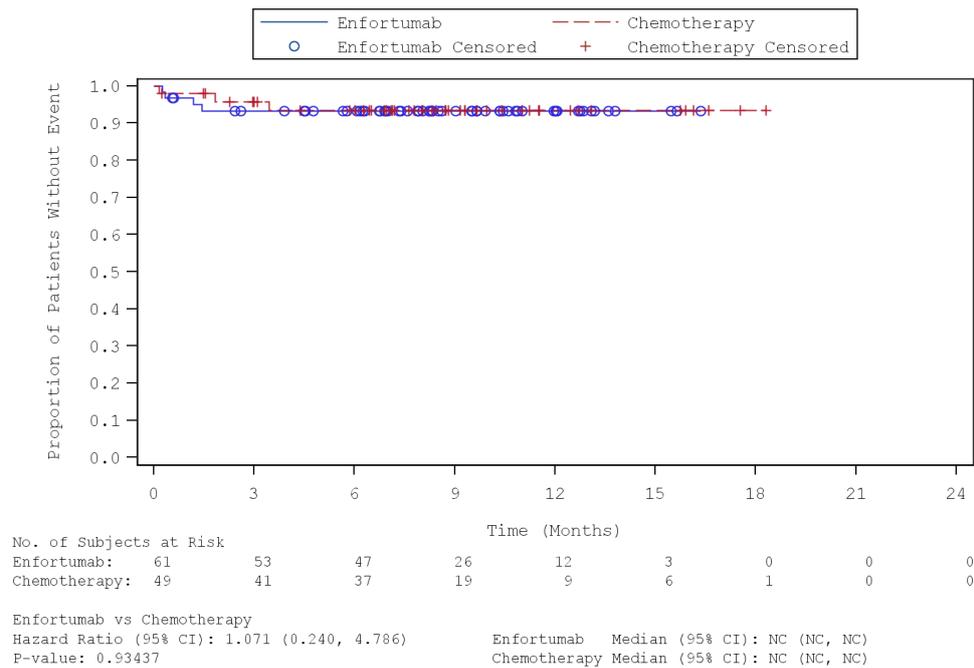


Abbildung 270: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „UE – Mundtrockenheit (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

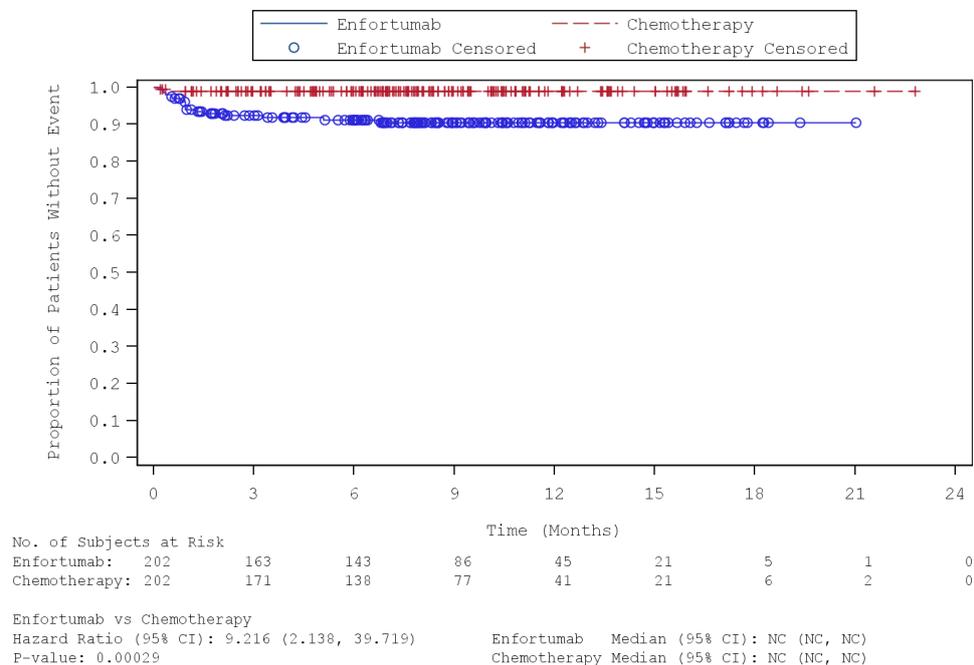


Abbildung 271: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „UE – Mundtrockenheit (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

Tabelle 4-136: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Mundtrockenheit (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Mundtrockenheit (PT)</b>					
<b><i>Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung</i></b>					
Responder	4/61 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/49 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,24; 4,77] p = 0,9344
Non-Responder	18/202 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/202 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	9,22 [2,14; 39,75] p = 0,0003
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0434</b>
Quelle: (63)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: PD-1: <i>Programmed cell Death-1</i> ; PD-L1: <i>Programmed Death Ligand-1</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

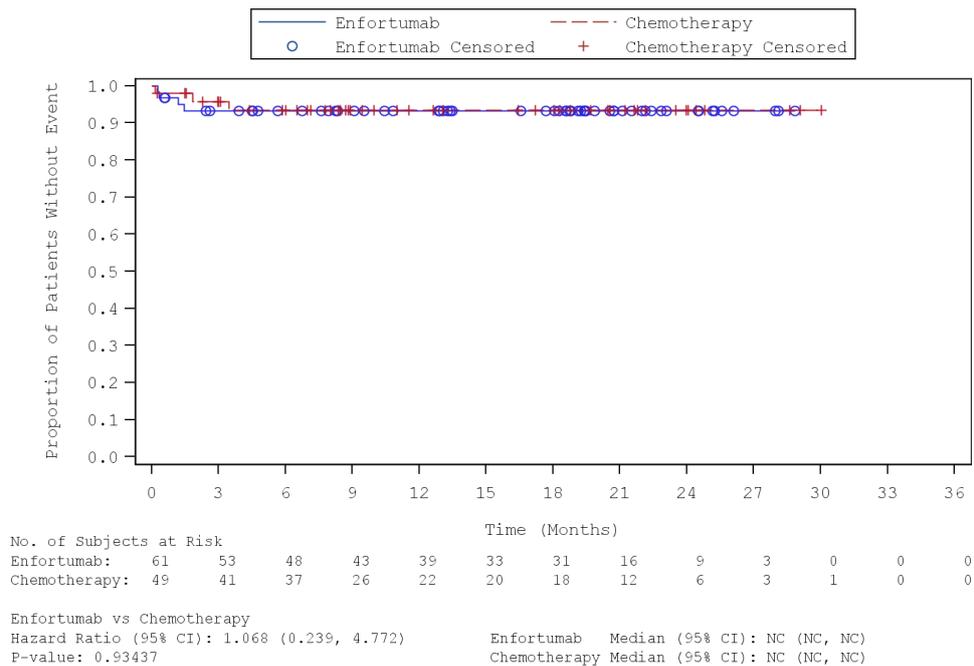


Abbildung 272: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „UE – Mundtrockenheit (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

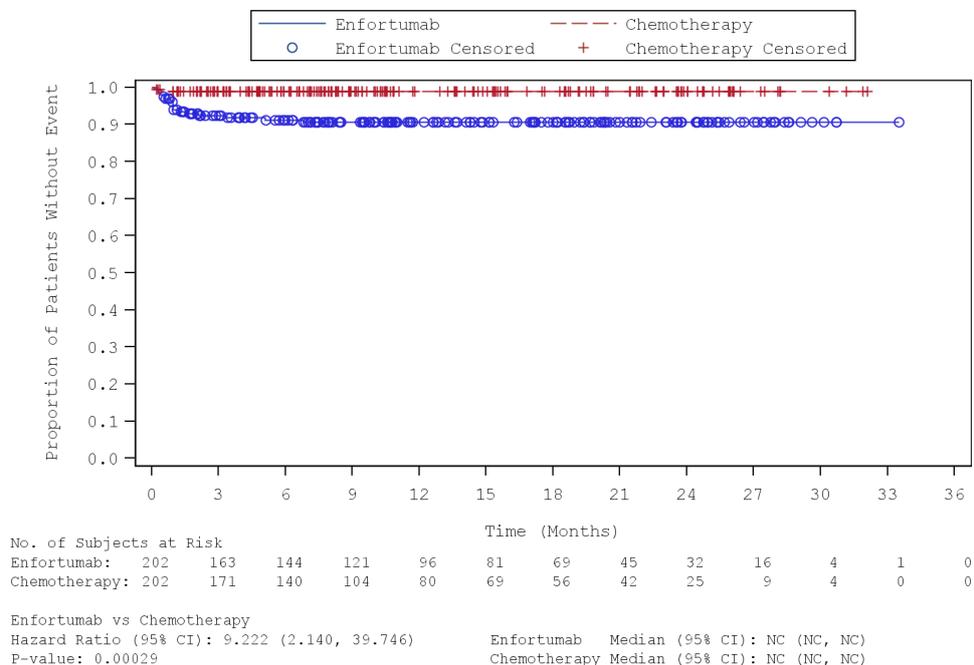


Abbildung 273: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „UE – Mundtrockenheit (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

Tabelle 4-137: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)</b>					
<b>ECOG PS</b>					
0	39/120 (32,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	39/119 (32,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,61; 1,48] p = 0,7810
1	71/176 (40,3)	n. e. [6,14; n. e.]	42/172 (24,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,72 [1,17; 2,52] p = 0,0045
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0458</b>
Quelle: (63)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: PD-1: <i>Programmed cell Death-1</i> ; PD-L1: <i>Programmed Death Ligand-1</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

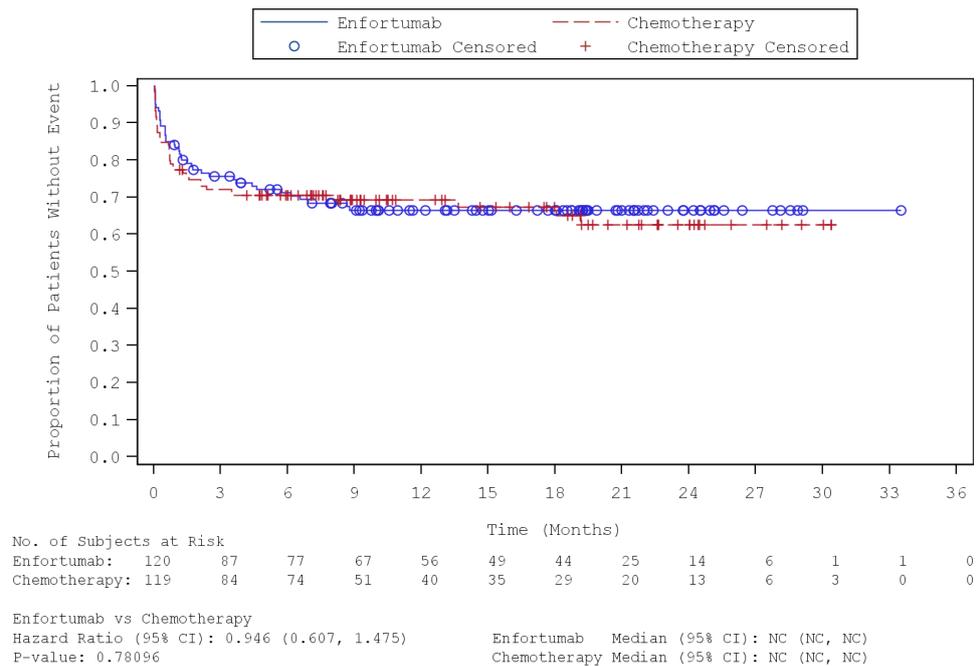


Abbildung 274: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „UE – Fatigue (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

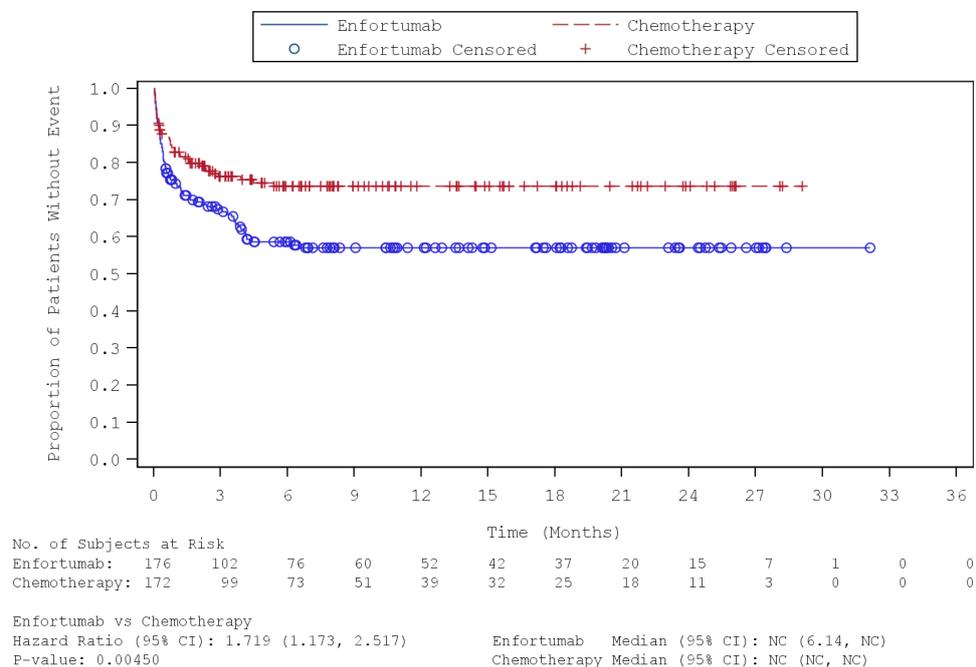


Abbildung 275: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „UE – Fatigue (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

Tabelle 4-138: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fieber (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fieber (PT)</b>					
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	14/85 (16,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	26/109 (23,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,63 [0,33; 1,21] p = 0,1574
Paclitaxel	38/140 (27,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/107 (11,2)	n. e. [29,73; n. e.]	2,58 [1,35; 4,95] p = 0,0029
Vinflunin	16/71 (22,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/75 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,48 [1,02; 6,04] p = 0,0382
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0045</b>
Quelle: (63)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: PD-1: <i>Programmed cell Death-1</i> ; PD-L1: <i>Programmed Death Ligand-1</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; n: <i>Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis</i> ; N: <i>Anzahl an Patienten in der Analyse</i> ; n. e.: <i>Nicht erreicht</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

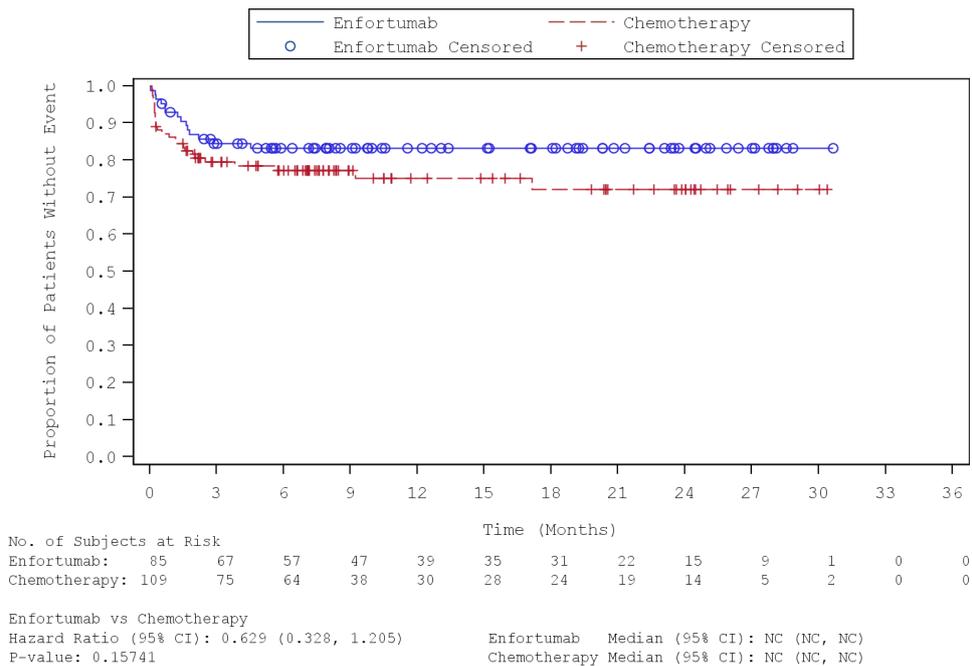


Abbildung 276: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Fieber (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

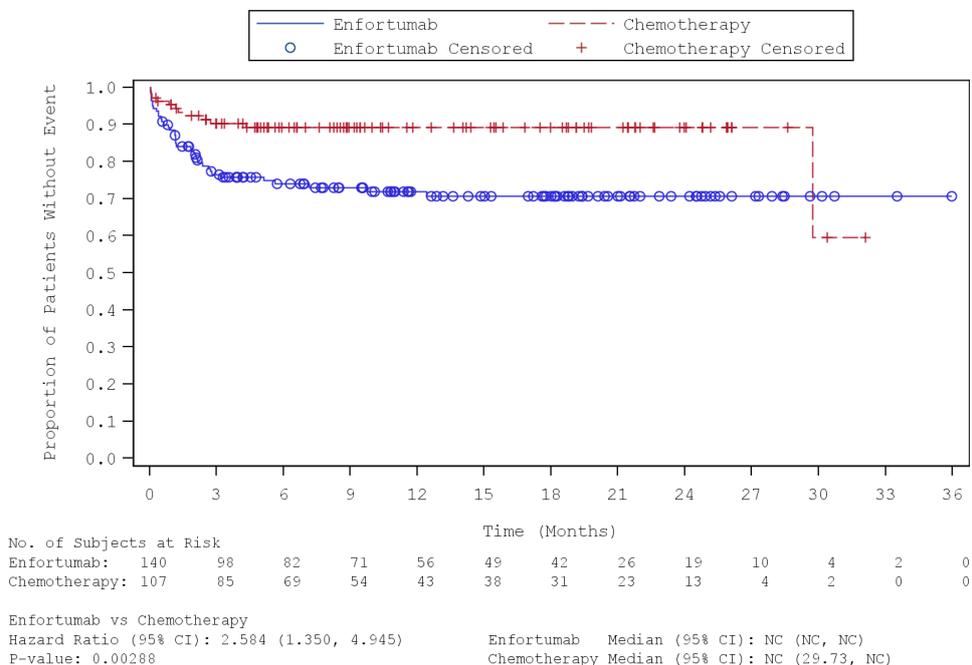


Abbildung 277: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Fieber (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

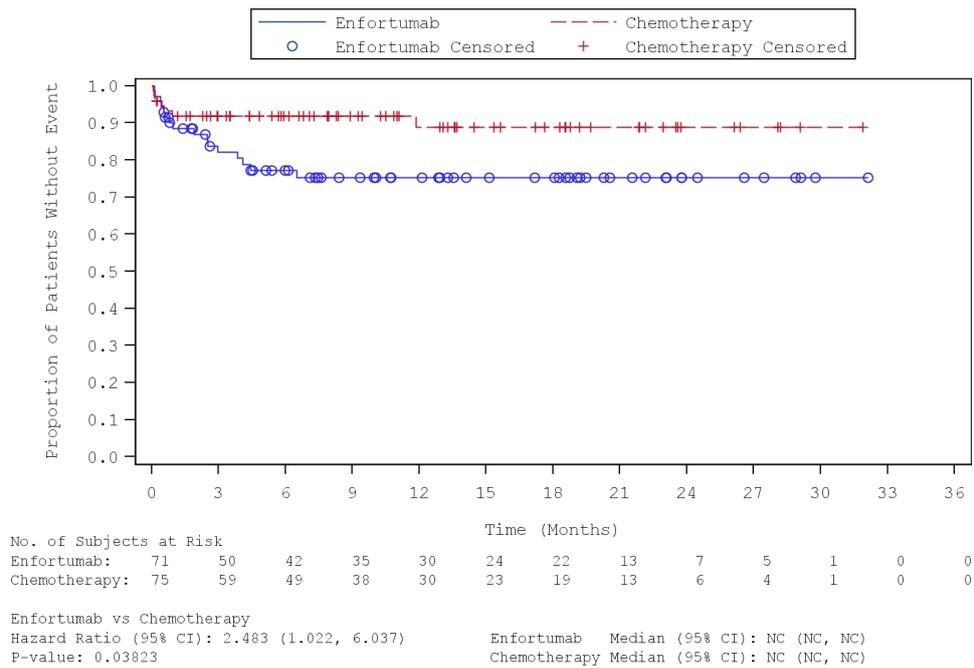


Abbildung 278: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Fieber (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (67)

Tabelle 4-139: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Untersuchungen (SOC) – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Untersuchungen (SOC) – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</b>					
<i>Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien</i>					
1–2 Linien	24/259 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	48/255 (18,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,44 [0,27; 0,71] p = 0,0006
≥ 3 Linien	9/37 (24,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/36 (16,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,42 [0,51; 3,99] p = 0,5207
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0426</b>
Quelle: (61)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

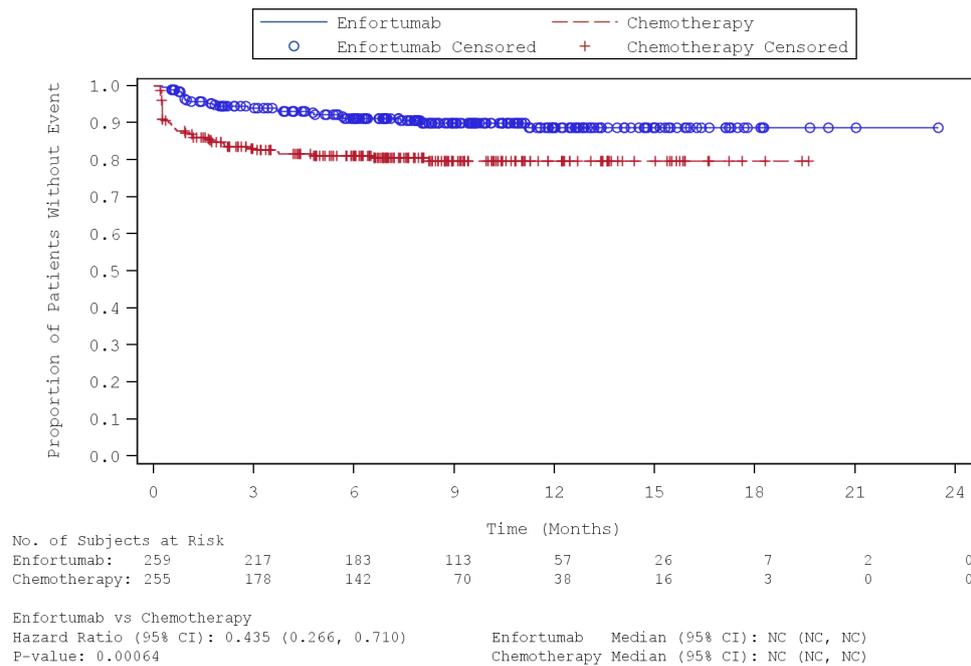


Abbildung 279: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (1–2 Linien)“ für den Endpunkt „UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

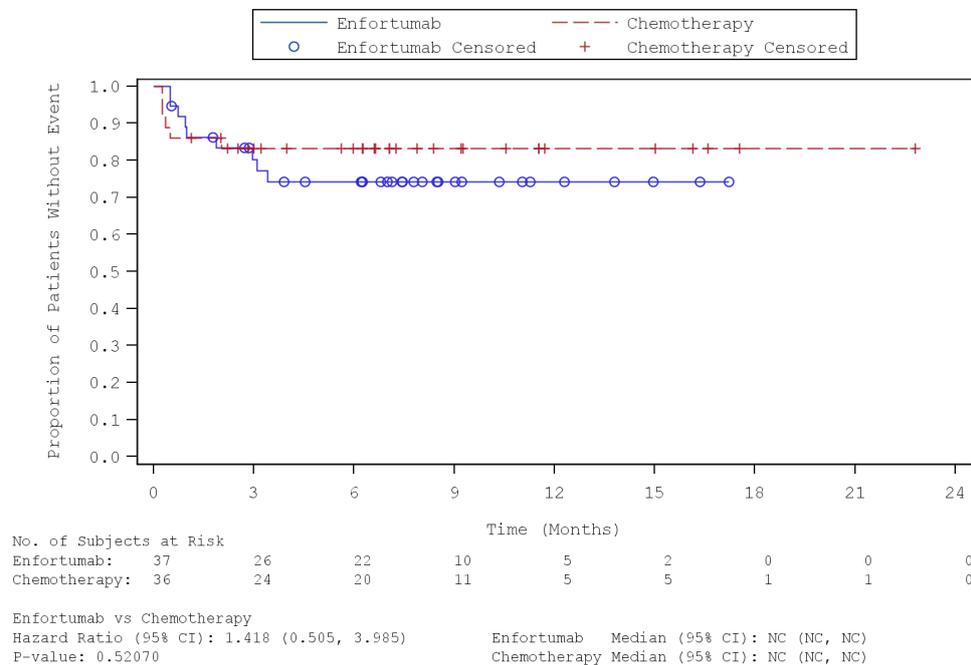


Abbildung 280: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (≥ 3 Linien)“ für den Endpunkt „UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

Tabelle 4-140: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Untersuchungen (SOC) – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Untersuchungen (SOC) – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</b>					
<i>Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien</i>					
1–2 Linien	25/259 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	50/255 (19,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,43 [0,27; 0,70] p = 0,0004
≥ 3 Linien	9/37 (24,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/36 (16,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,42 [0,51; 3,98] p = 0,5207
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0404</b>
Quelle: (63)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

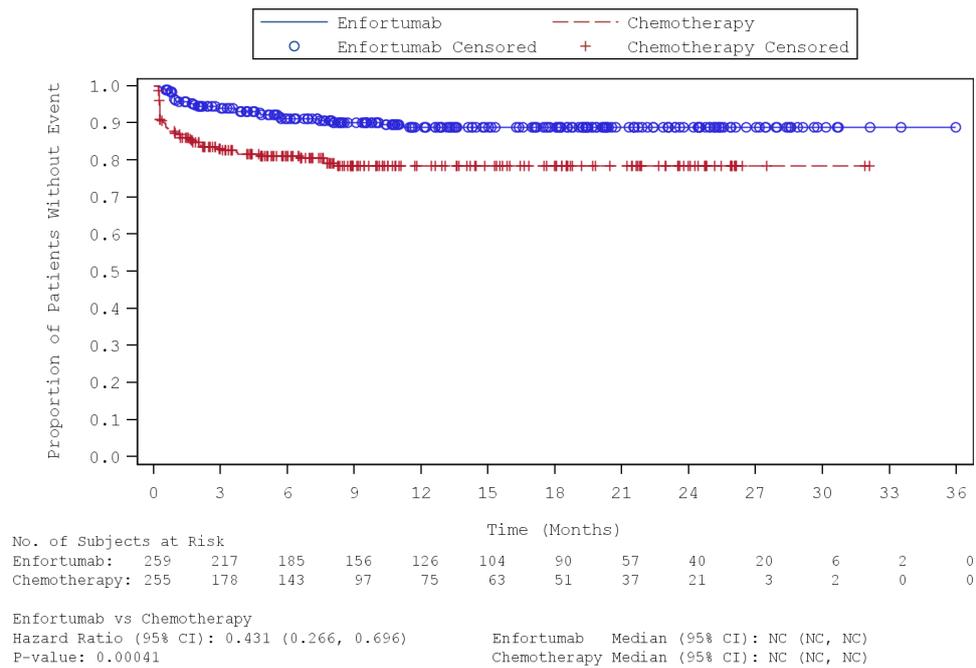


Abbildung 281: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (1–2 Linien)“ für den Endpunkt „UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

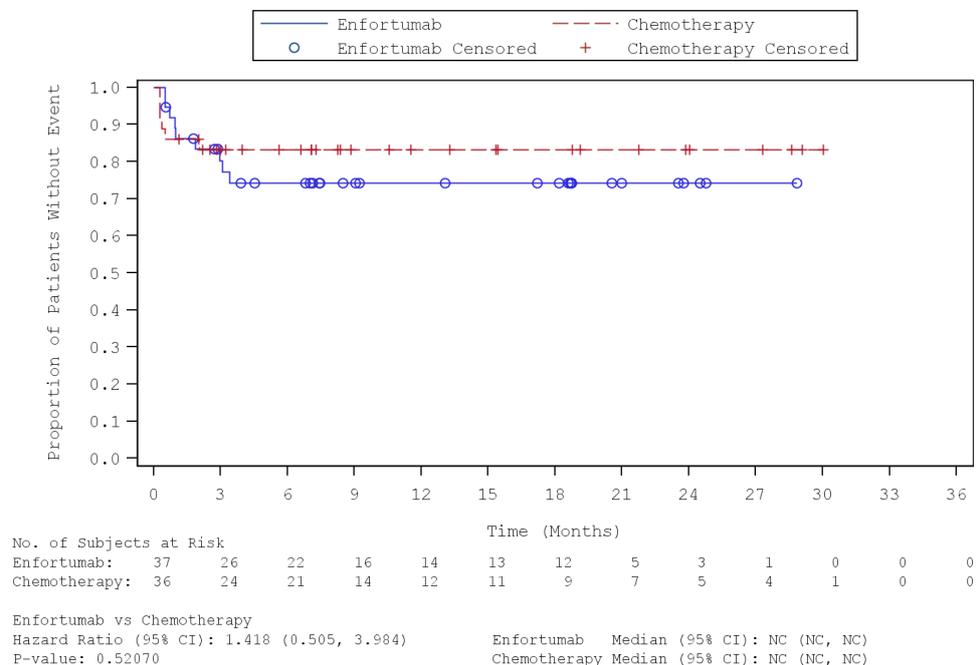


Abbildung 282: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (≥ 3 Linien)“ für den Endpunkt „UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

Tabelle 4-141: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Untersuchungen (SOC) – Gewichtsabnahme (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Untersuchungen (SOC) – Gewichtsabnahme (PT)</b>					
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	16/85 (18,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/109 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,47 [1,83; 16,35] p = 0,0007
Paclitaxel	24/140 (17,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/107 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,72 [1,17; 6,30] p = 0,0159
Vinflunin	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/75 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,36; 2,39] p = 0,8342
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0475</b>
Quelle: (61)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

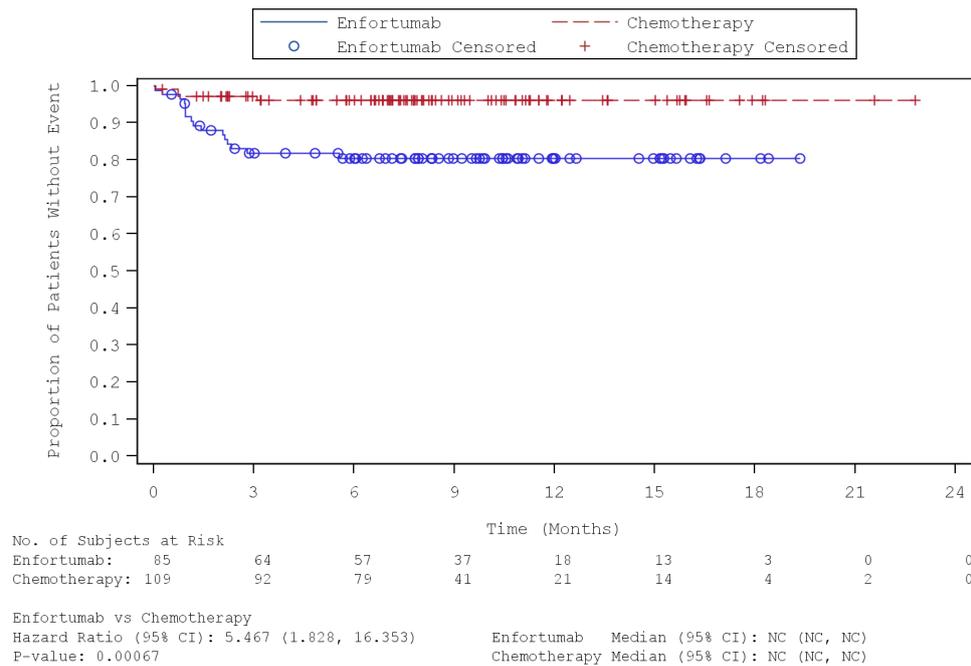


Abbildung 283: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Gewichtsabnahme (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

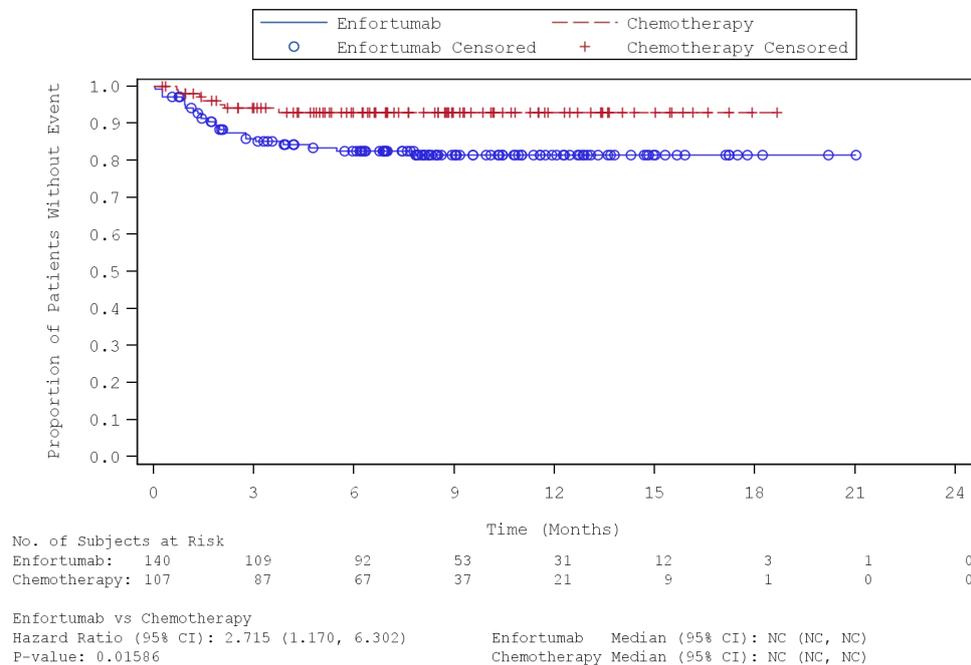


Abbildung 284: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Gewichtsabnahme (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

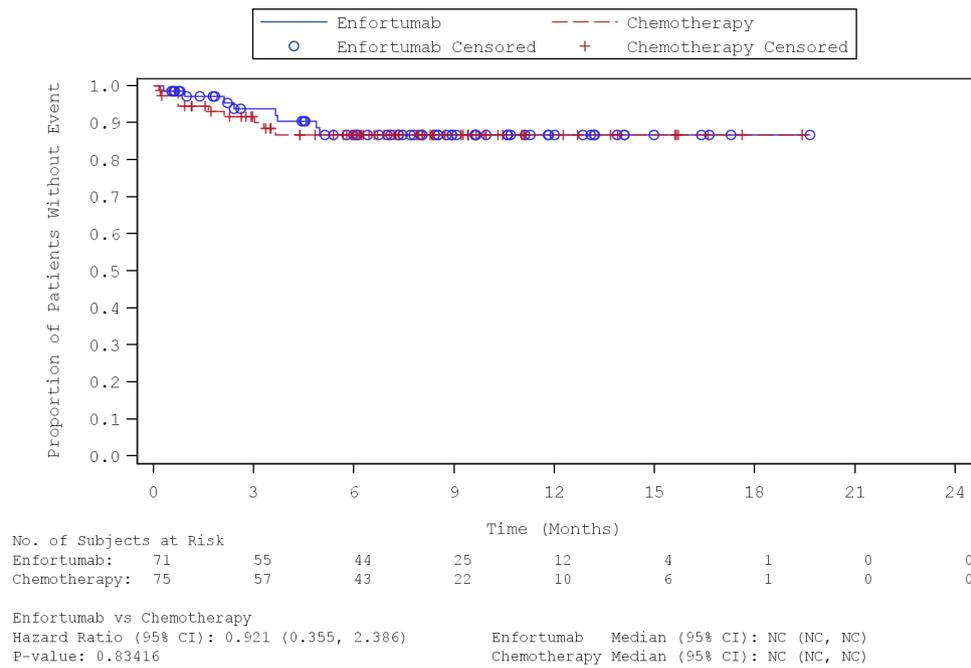


Abbildung 285: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Gewichtsabnahme (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

Tabelle 4-142: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Untersuchungen (SOC) – Leukozytenzahl erniedrigt (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Untersuchungen (SOC) – Leukozytenzahl erniedrigt (PT)</b>					
<i>Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien</i>					
1–2 Linien	10/259 (3,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/255 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,31 [0,15; 0,64] p = 0,0009
≥ 3 Linien	6/37 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/36 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,88 [0,47; 7,50] p = 0,3598
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0243</b>
Quelle: (61)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

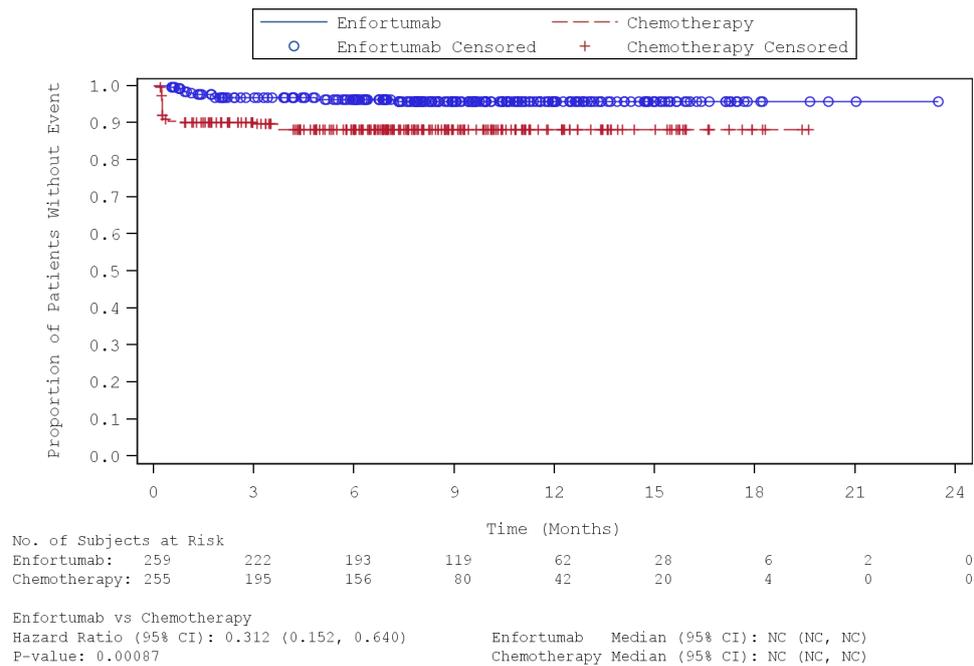


Abbildung 286: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (1–2 Linien)“ für den Endpunkt „UE – Leukozytenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

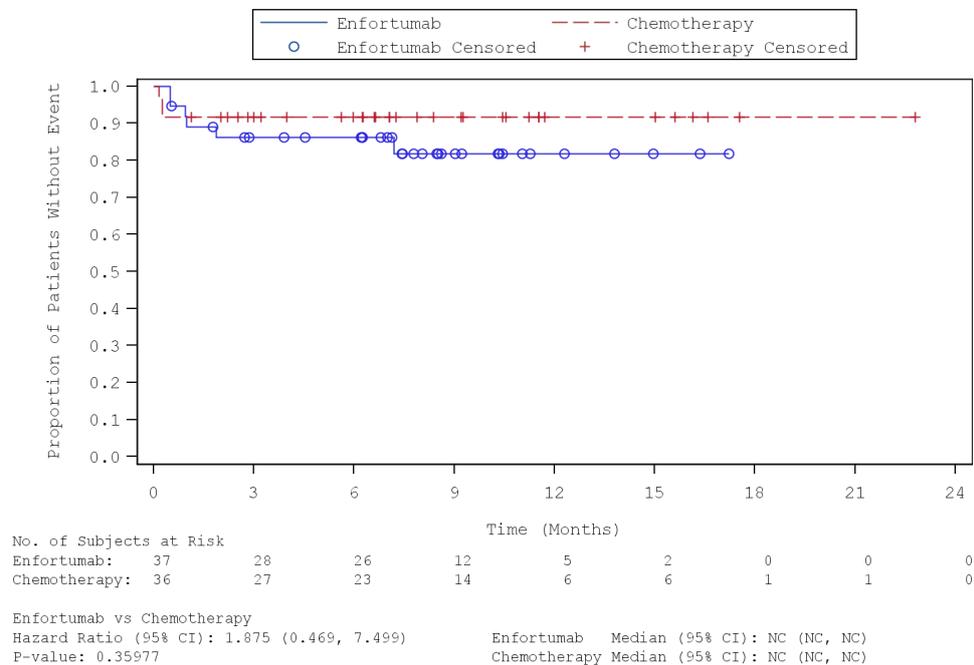


Abbildung 287: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (≥ 3 Linien)“ für den Endpunkt „UE – Leukozytenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

Tabelle 4-143: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Untersuchungen (SOC) – Leukozytenzahl erniedrigt (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Untersuchungen (SOC) – Leukozytenzahl erniedrigt (PT)</b>					
<i>Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien</i>					
1–2 Linien	10/259 (3,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	31/255 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,29 [0,14; 0,59] p = 0,0003
≥ 3 Linien	6/37 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/36 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,89 [0,47; 7,54] p = 0,3537
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0183</b>
Quelle: (63)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

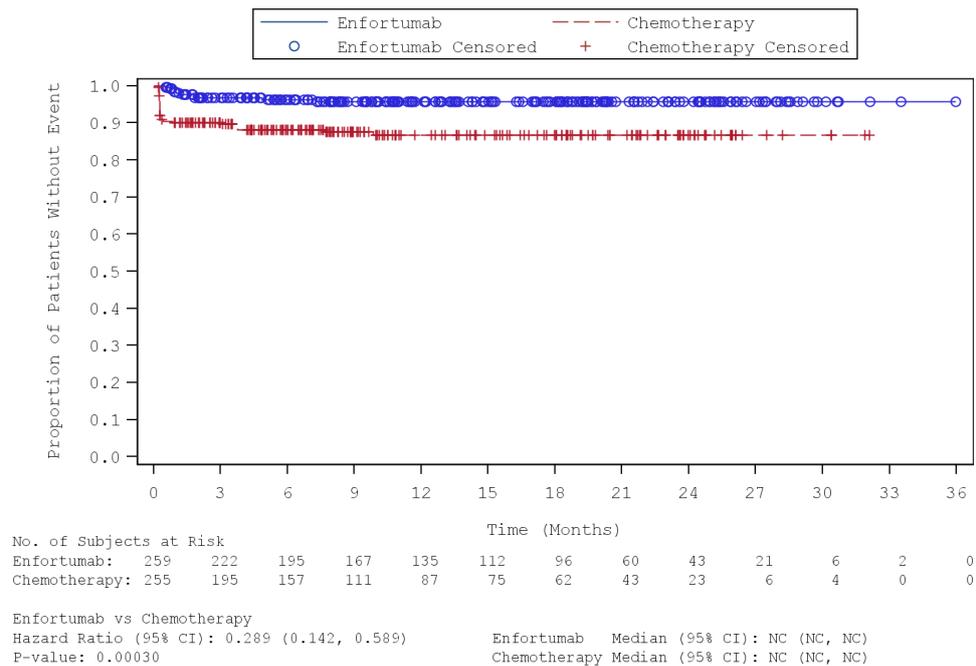


Abbildung 288: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (1–2 Linien)“ für den Endpunkt „UE – Leukozytenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

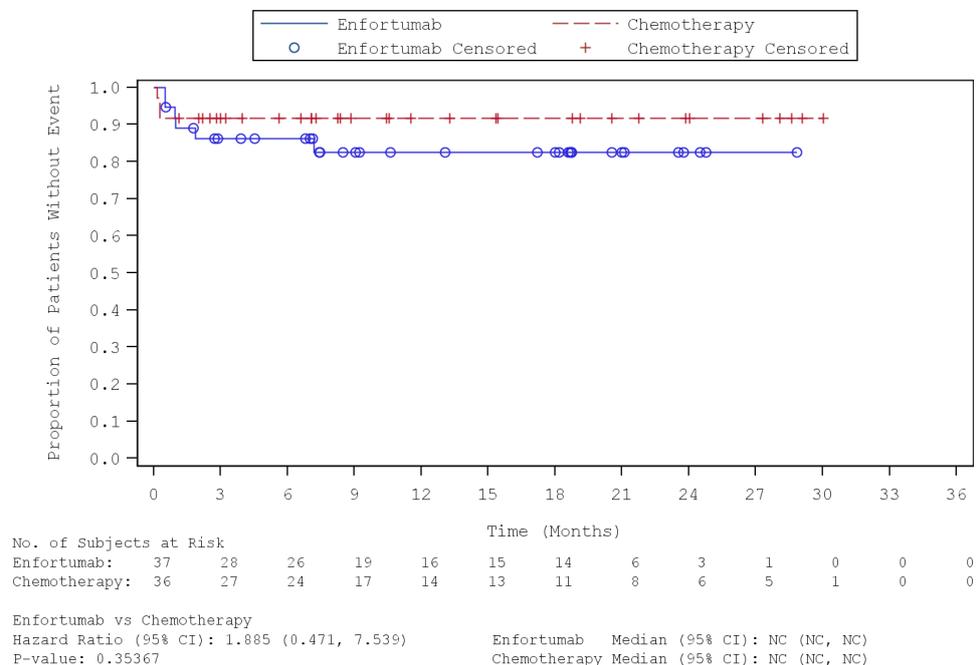


Abbildung 289: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (≥ 3 Linien)“ für den Endpunkt „UE – Leukozytenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

Tabelle 4-144: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)</b>					
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	48/85 (56,5)	1,91 [0,76; n. e.]	52/109 (47,7)	n. e. [1,41; n. e.]	1,22 [0,83; 1,81] p = 0,3331
Paclitaxel	87/140 (62,1)	2,20 [1,41; 3,94]	31/107 (29,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,68 [1,78; 4,03] p < 0,0001
Vinflunin	39/71 (54,9)	2,14 [1,31; n. e.]	43/75 (57,3)	2,33 [0,69; n. e.]	0,81 [0,52; 1,24] p = 0,3654
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0003</b>
Quelle: (61)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

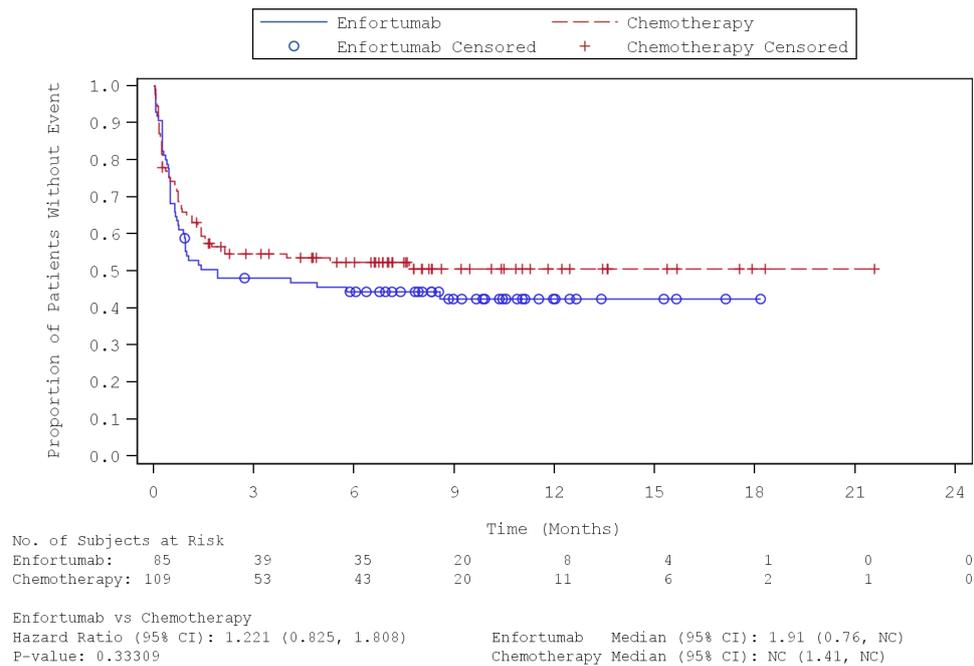


Abbildung 290: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

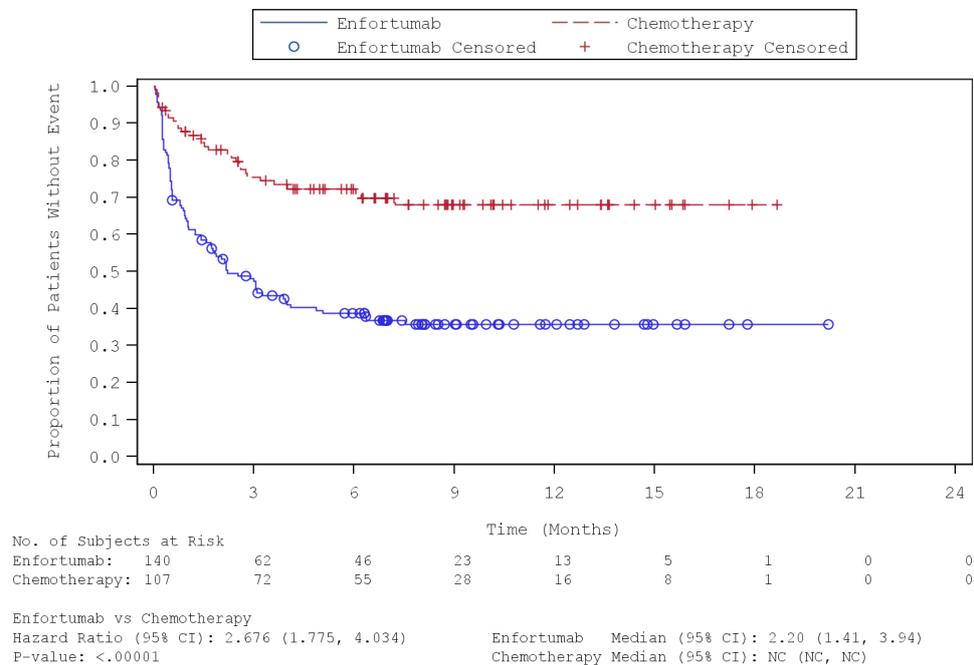


Abbildung 291: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

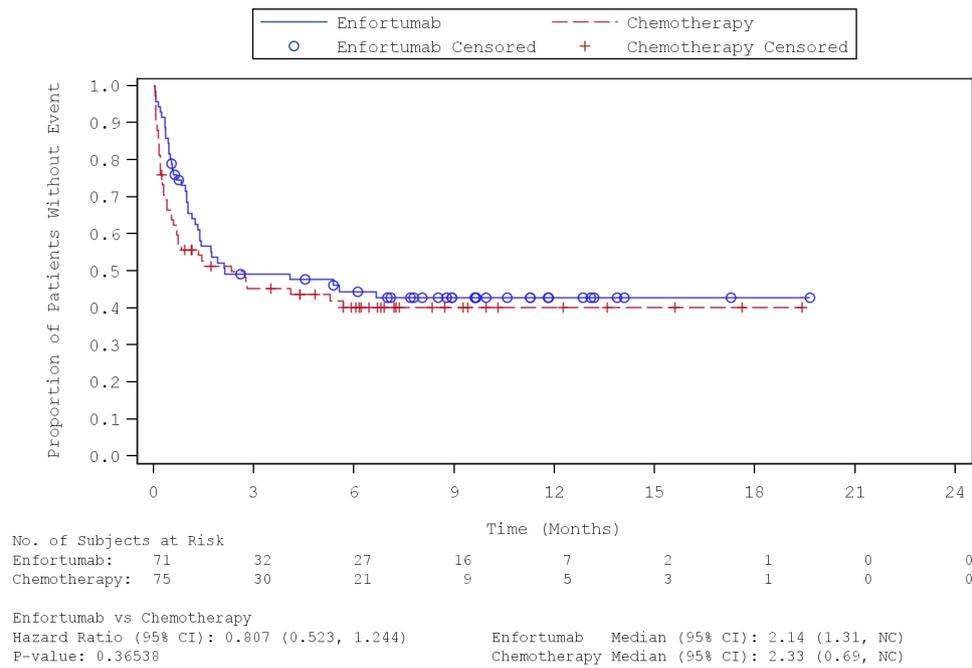


Abbildung 292: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

Tabelle 4-145: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)</b>					
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	48/85 (56,5)	1,91 [0,76; n. e.]	53/109 (48,6)	14,92 [1,41; n. e.]	1,18 [0,80; 1,75] p = 0,4058
Paclitaxel	89/140 (63,6)	2,20 [1,41; 3,94]	34/107 (31,8)	n. e. [25,33; n. e.]	2,51 [1,69; 3,73] p < 0,0001
Vinflunin	39/71 (54,9)	2,14 [1,31; n. e.]	44/75 (58,7)	2,33 [0,69; 16,59]	0,79 [0,51; 1,21] p = 0,3069
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0004</b>
Quelle: (63)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

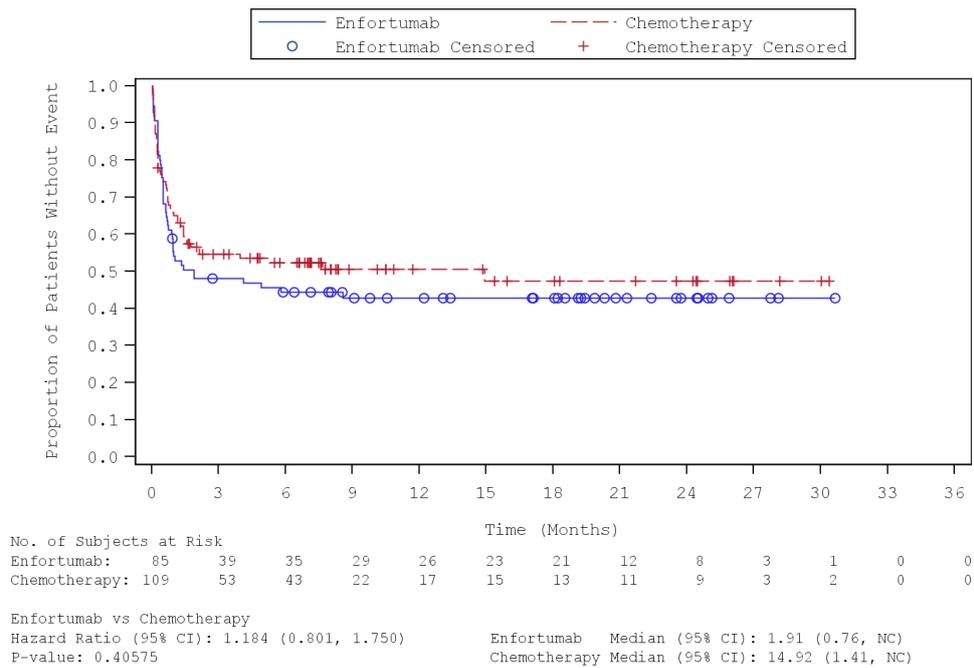


Abbildung 293: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

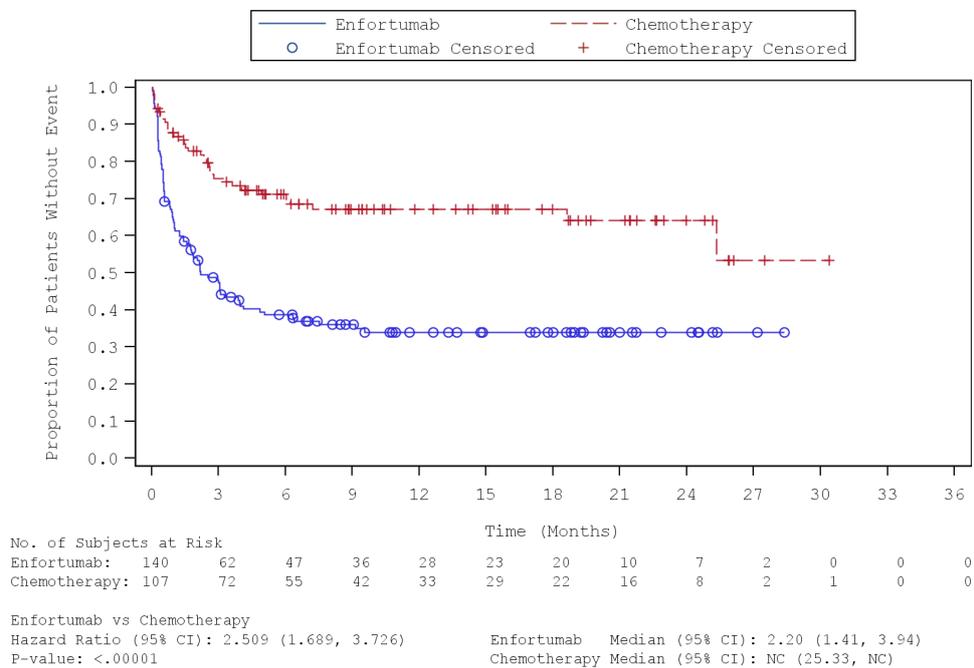


Abbildung 294: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

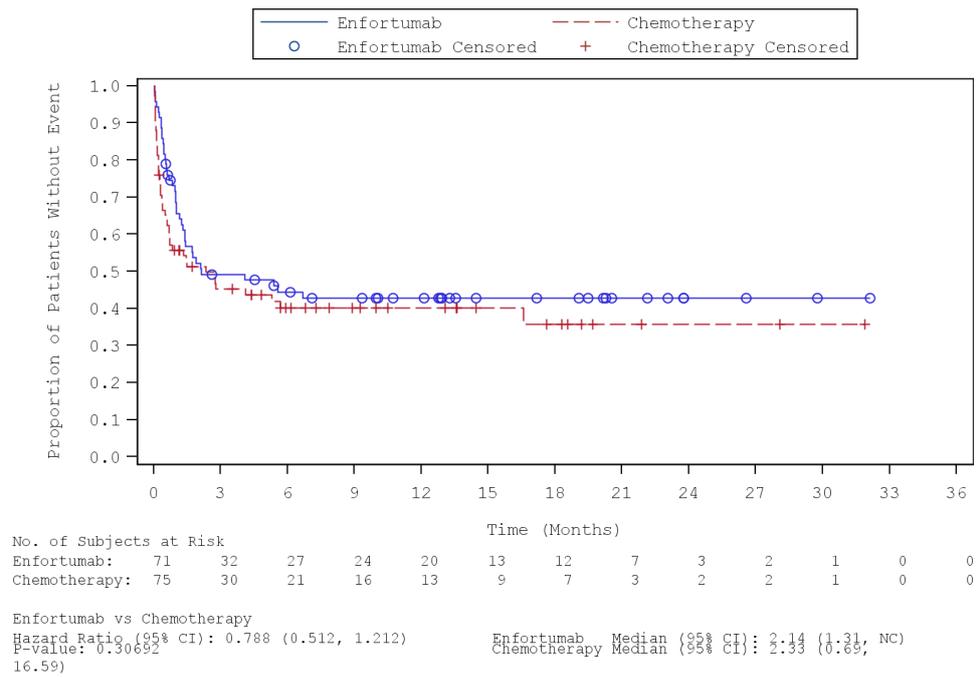


Abbildung 295: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

Tabelle 4-146: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – Verminderter Appetit (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) - Verminderter Appetit (PT)</b>					
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	30/85 (35,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	30/109 (27,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,28 [0,77, 2,13] p = 0,3446
Paclitaxel	61/140 (43,6)	n. e. [4,90; n. e.]	16/107 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,30 [1,90; 5,72] p < 0,0001
Vinflunin	30/71 (42,3)	n. e. [2,79; n. e.]	32/75 (42,7)	n. e. [2,79; n. e.]	0,90 [0,54; 1,47] p = 0,6905
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0021</b>
Quelle: (61)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

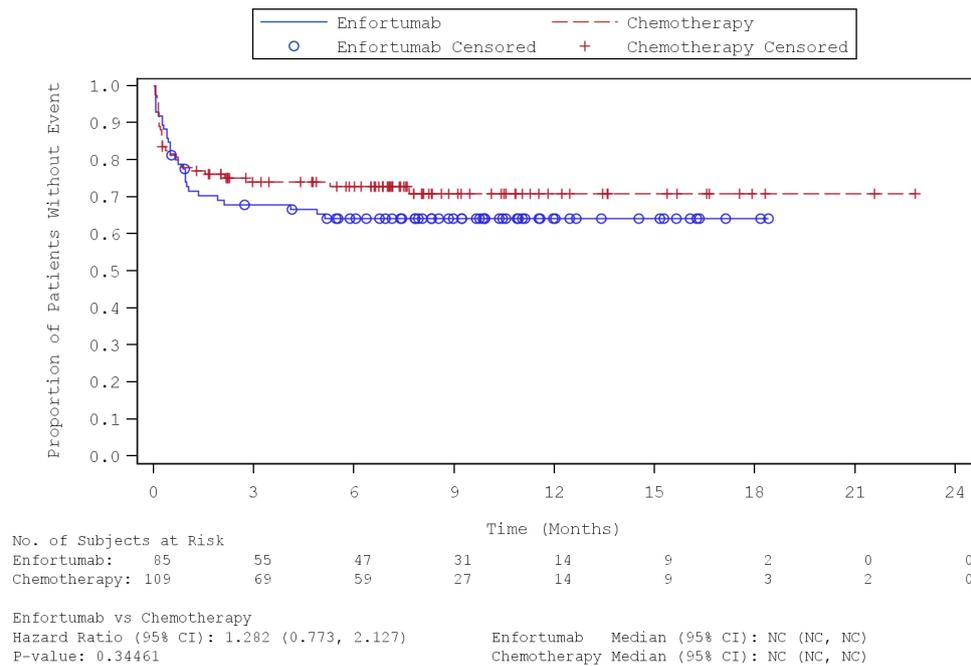


Abbildung 296: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Verminderter Appetit (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

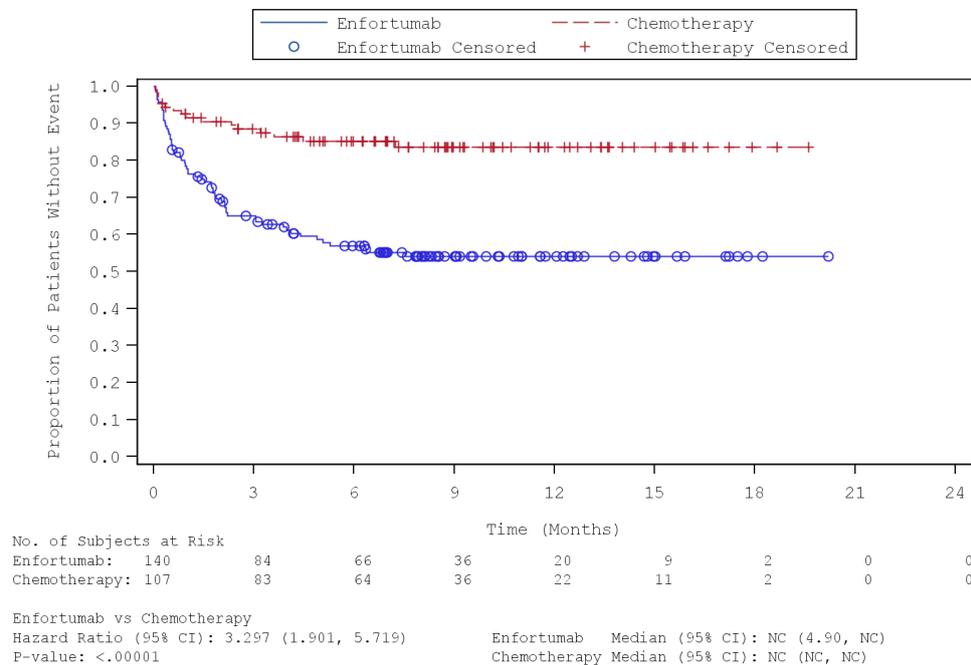


Abbildung 297: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Verminderter Appetit (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

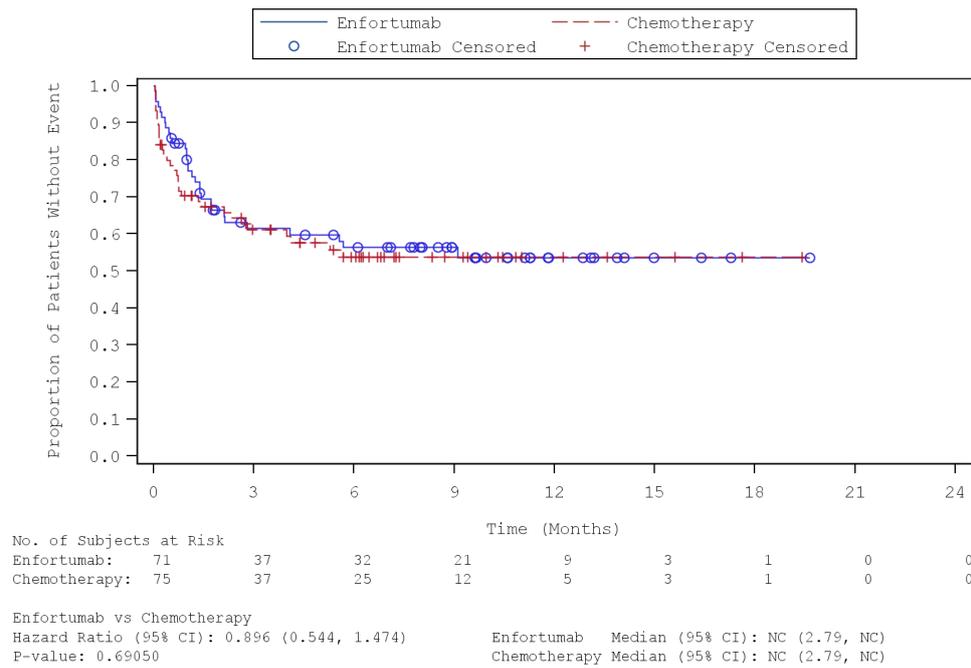


Abbildung 298: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Verminderter Appetit (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

Tabelle 4-147: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – Verminderter Appetit (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) - Verminderter Appetit (PT)</b>					
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	30/85 (35,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	30/109 (27,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,26 [0,76, 2,10] p = 0,3437
Paclitaxel	63/140 (45,0)	n. e. [4,90; n. e.]	19/107 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,88 [1,72; 4,81] p < 0,0001
Vinflunin	30/71 (42,3)	n. e. [2,79; n. e.]	33/75 (44,0)	n. e. [2,79; n. e.]	0,86 [0,53; 1,42] p = 0,5940
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0034</b>
Quelle: (63)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

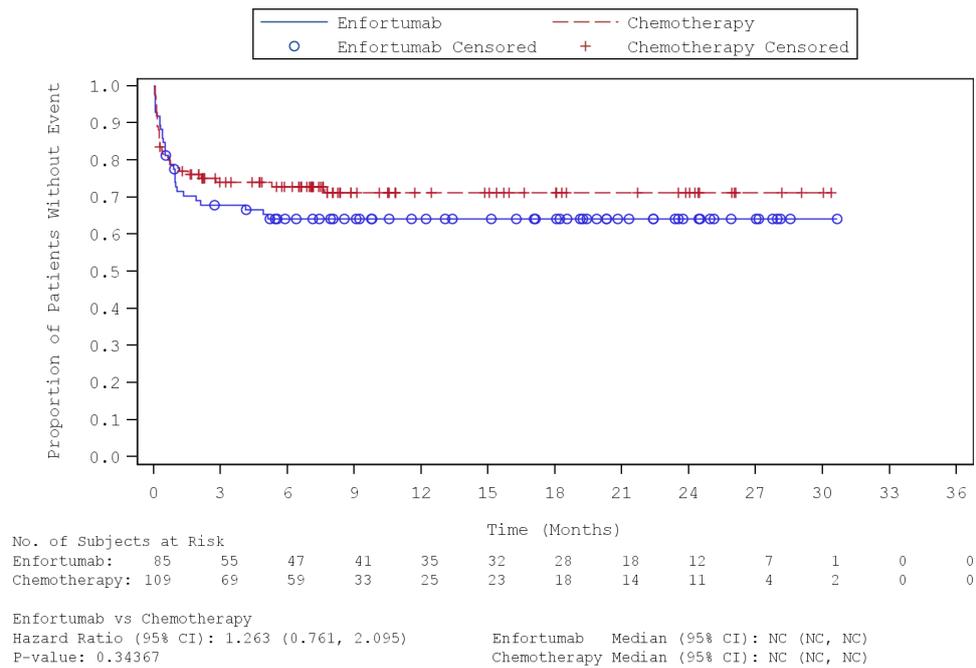


Abbildung 299: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Verminderter Appetit (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

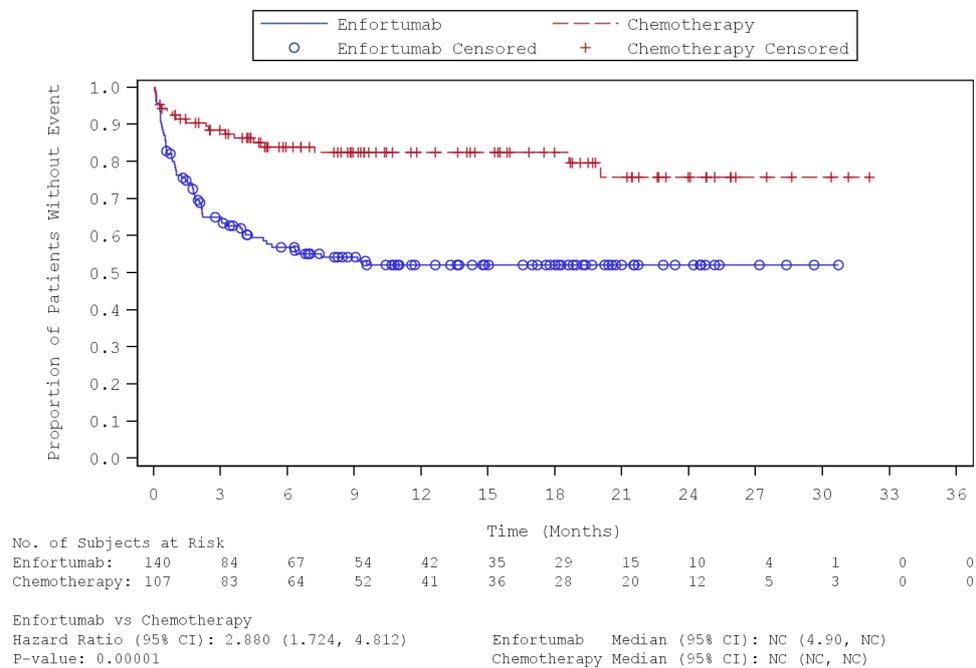


Abbildung 300: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Verminderter Appetit (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

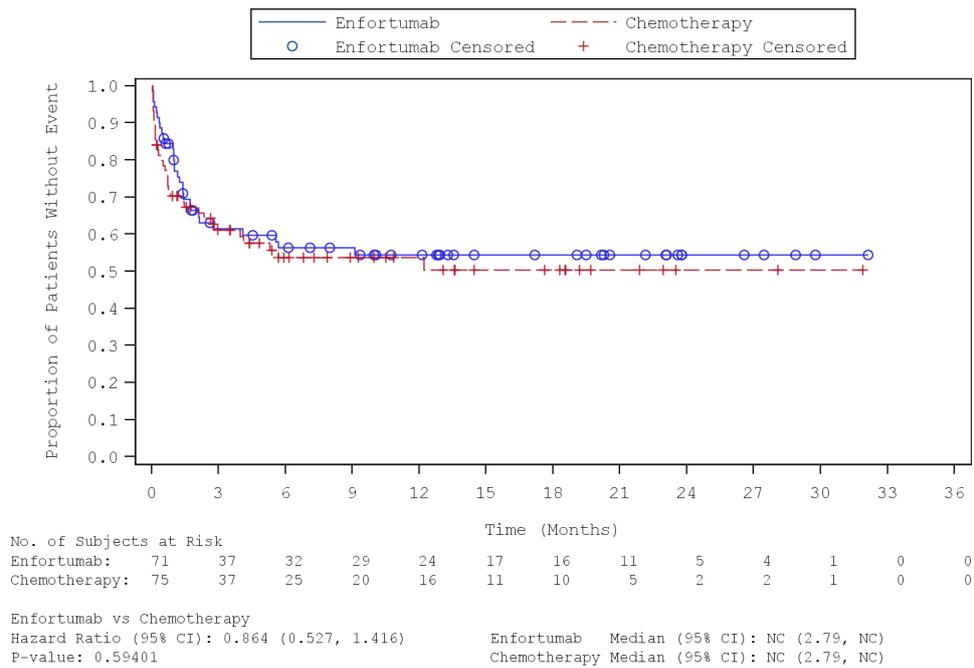


Abbildung 301: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Verminderter Appetit (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

Tabelle 4-148: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>					
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	59/85 (69,4)	2,73 [1,31; 3,71]	48/109 (44,0)	n. e. [3,45; n. e.]	1,81 [1,24; 2,65] p = 0,0021
Paclitaxel	87/140 (62,1)	3,25 [2,46; 4,14]	67/107 (62,6)	2,40 [1,15; 3,68]	0,83 [0,60; 1,14] p = 0,2481
Vinflunin	43/71 (60,6)	2,43 [1,87; 3,94]	22/75 (29,3)	n. e. [8,61; n. e.]	2,82 [1,69; 4,73] p < 0,0001
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0001</b>
Quelle: (61)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

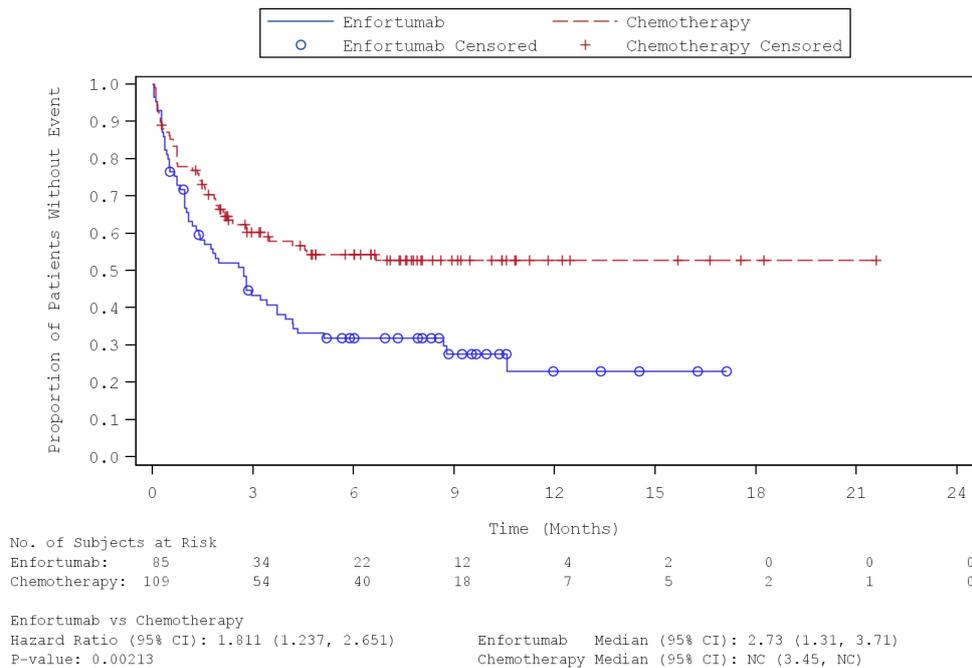


Abbildung 302: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

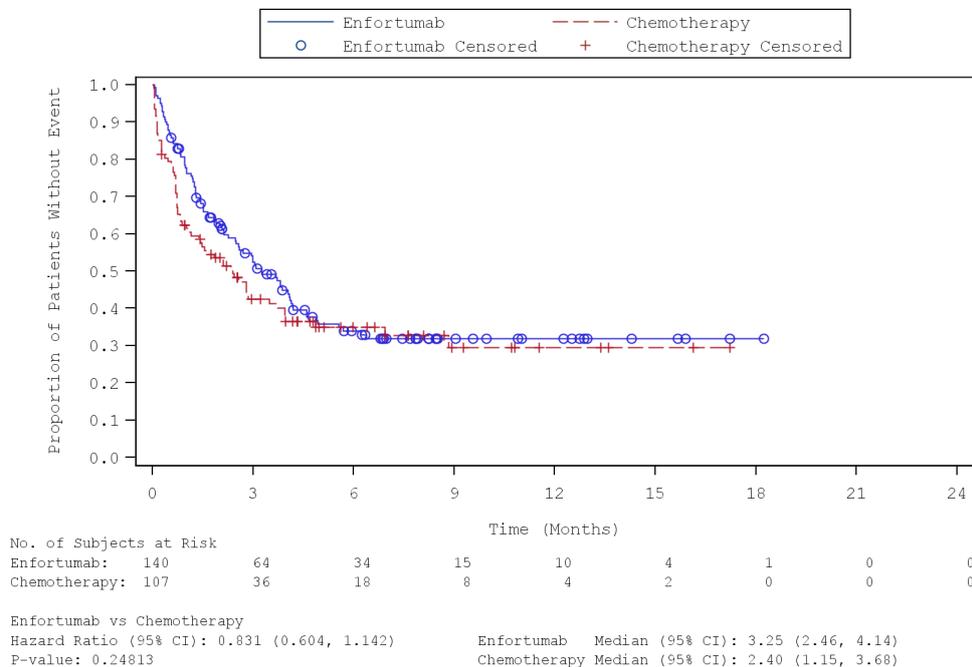


Abbildung 303: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

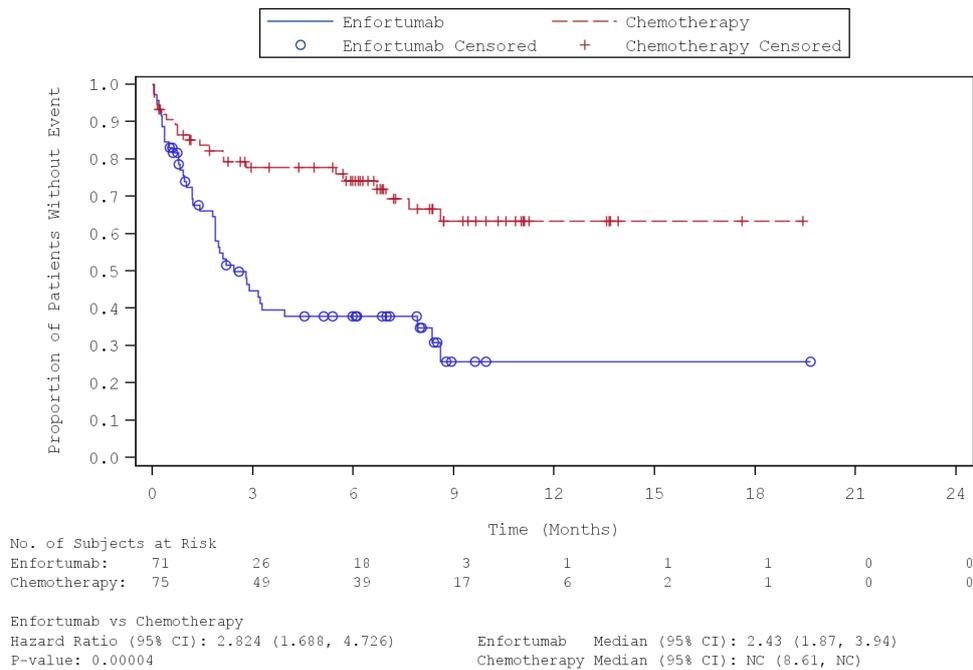


Abbildung 304: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

Tabelle 4-149: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>					
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	60/85 (70,6)	2,73 [1,31; 3,71]	49/109 (45,0)	n. e. [3,45; n. e.]	1,81 [1,24; 2,65] p = 0,0019
Paclitaxel	89/140 (63,6)	3,25 [2,46; 4,14]	68/107 (63,6)	2,40 [1,15; 3,68]	0,83 [0,61; 1,14] p = 0,2469
Vinflunin	43/71 (60,6)	2,43 [1,87; 3,94]	22/75 (29,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,87 [1,72; 4,81] p < 0,0001
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0001</b>
Quelle: (63)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

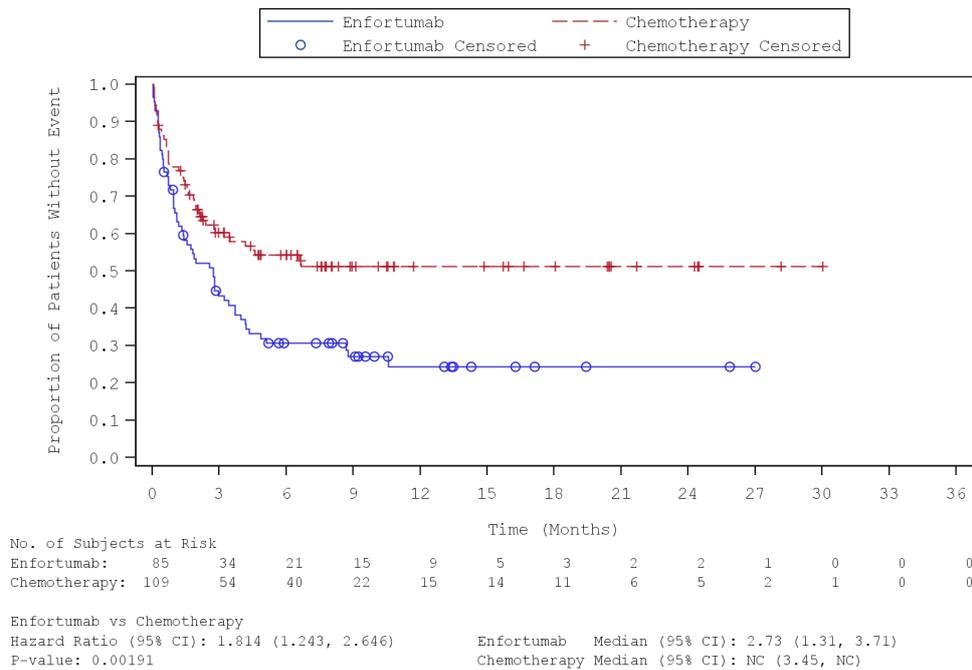


Abbildung 305: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

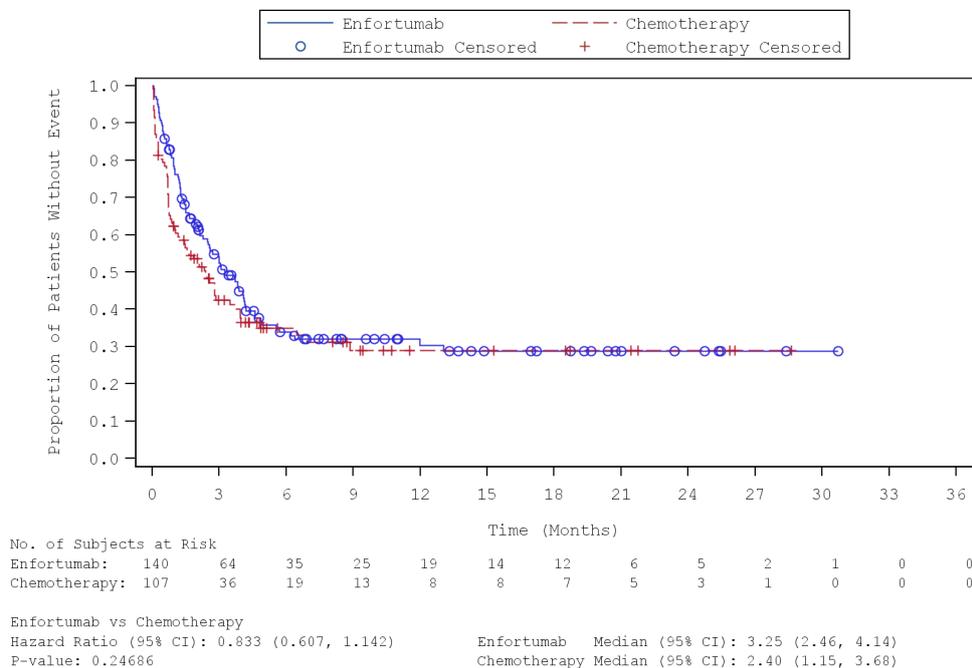


Abbildung 306: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

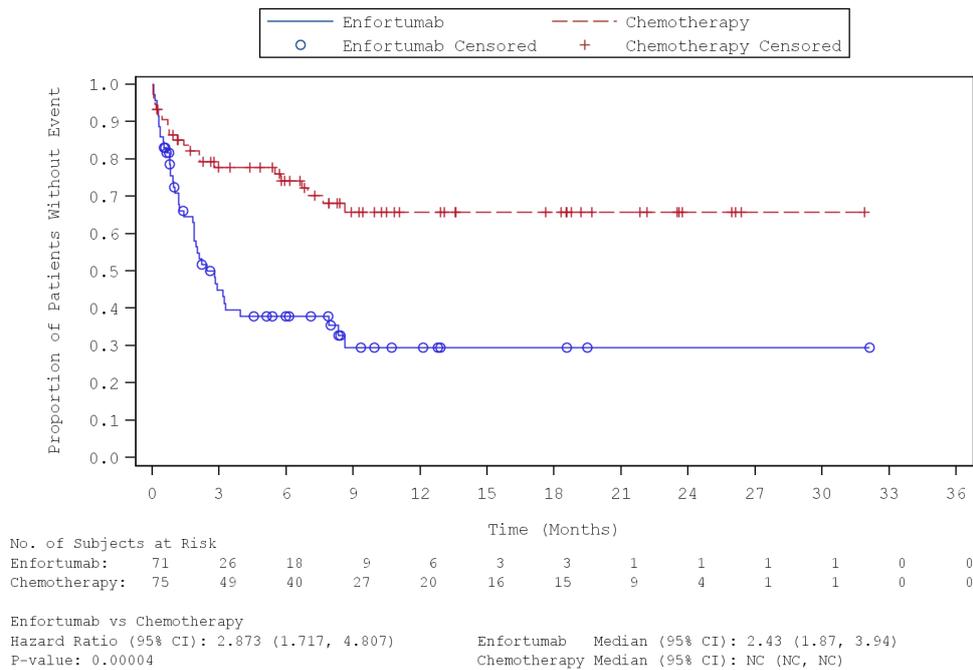


Abbildung 307: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

Tabelle 4-150: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC) - Periphere sensorische Neuropathie (PT)</b>					
<b>Region</b>					
Vereinigte Staaten	16/42 (38,1)	n. e. [4,17; n. e.]	10/39 (25,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,50 [0,68; 3,31] p = 0,3010
Westeuropa	36/122 (29,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/123 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,88 [1,53; 5,44] p = 0,0006
Sonstige	50/132 (37,9)	n. e. [6,60; n. e.]	43/129 (33,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,66; 1,50] p = 0,9968
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0216</b>
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	32/85 (37,6)	n. e. [5,13; n. e.]	22/109 (20,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,87 [1,09; 3,22] p = 0,0233
Paclitaxel	55/140 (39,3)	n. e. [5,72; n. e.]	41/107 (38,3)	n. e. [6,74; n. e.]	0,81 [0,54; 1,22] p = 0,3149
Vinflunin	15/71 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/75 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,86 [1,70; 20,25] p = 0,0016
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0020</b>
Quelle: (61) 1. Datenschnitt: 15.07.2020 a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test. b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion. Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

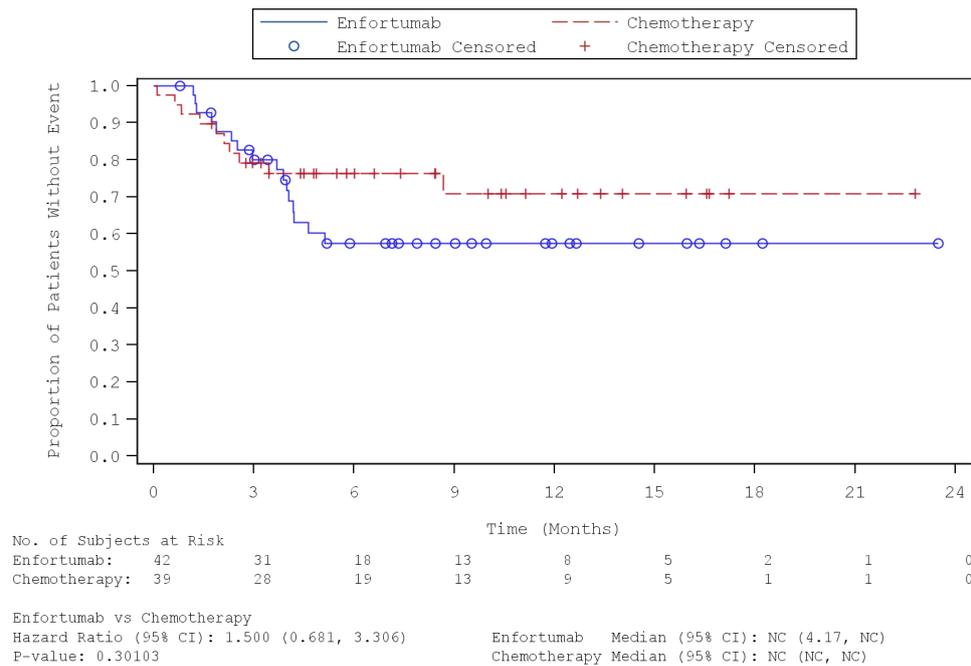


Abbildung 308: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

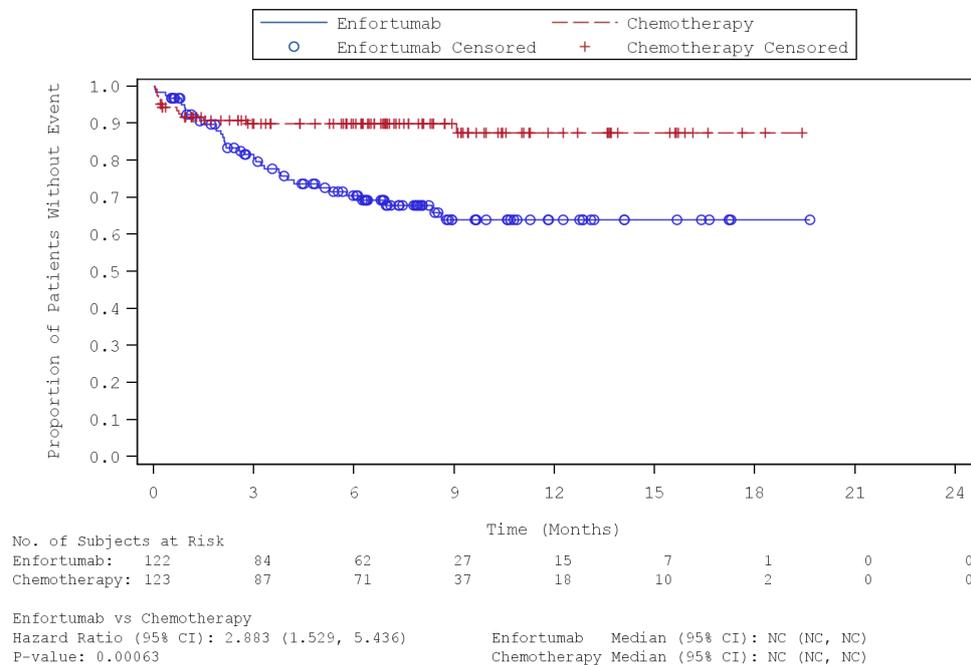


Abbildung 309: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

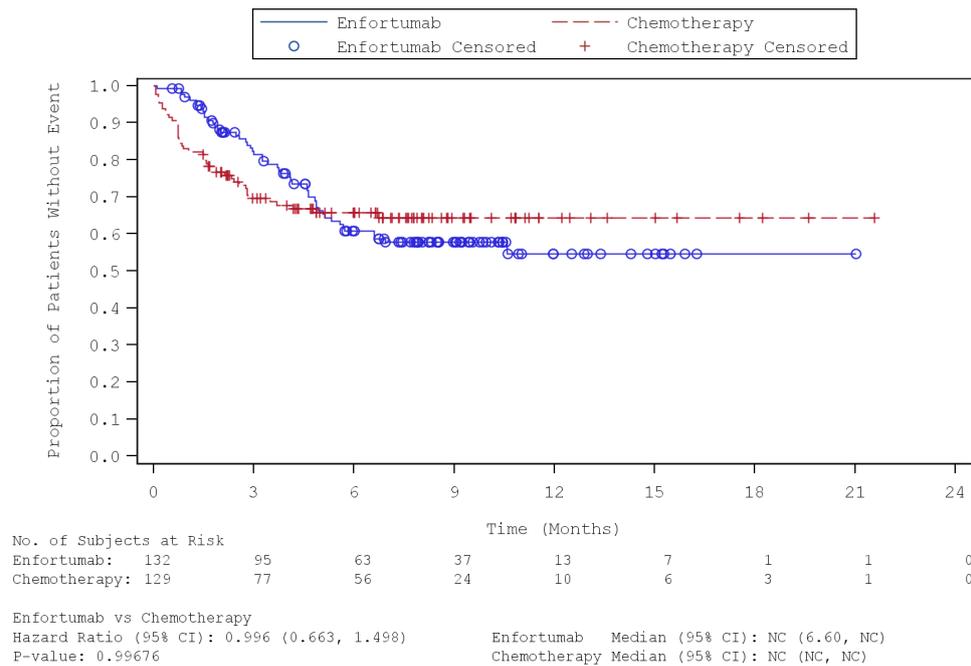


Abbildung 310: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

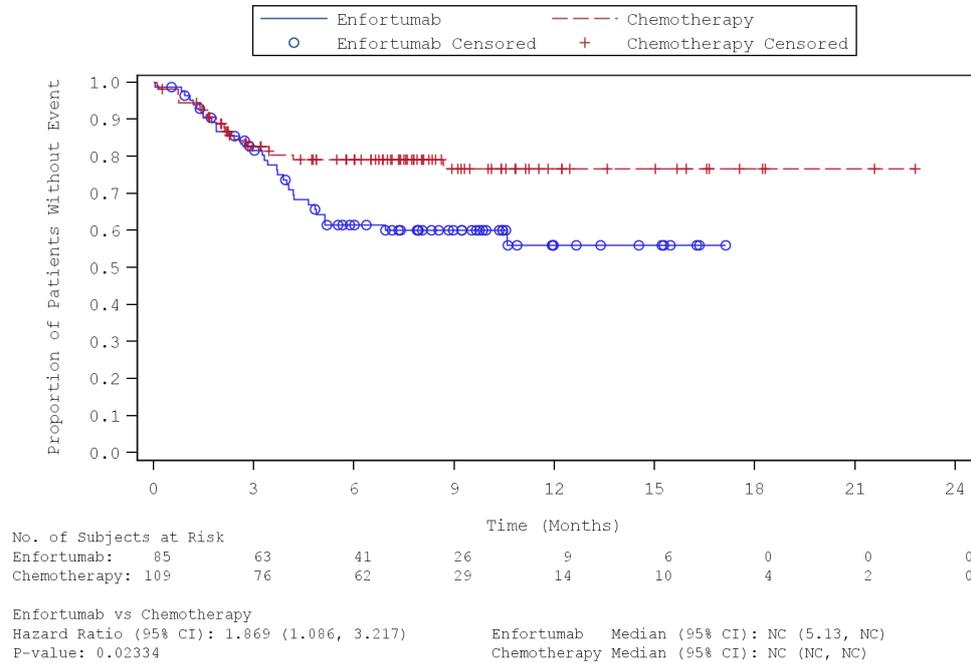


Abbildung 311: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

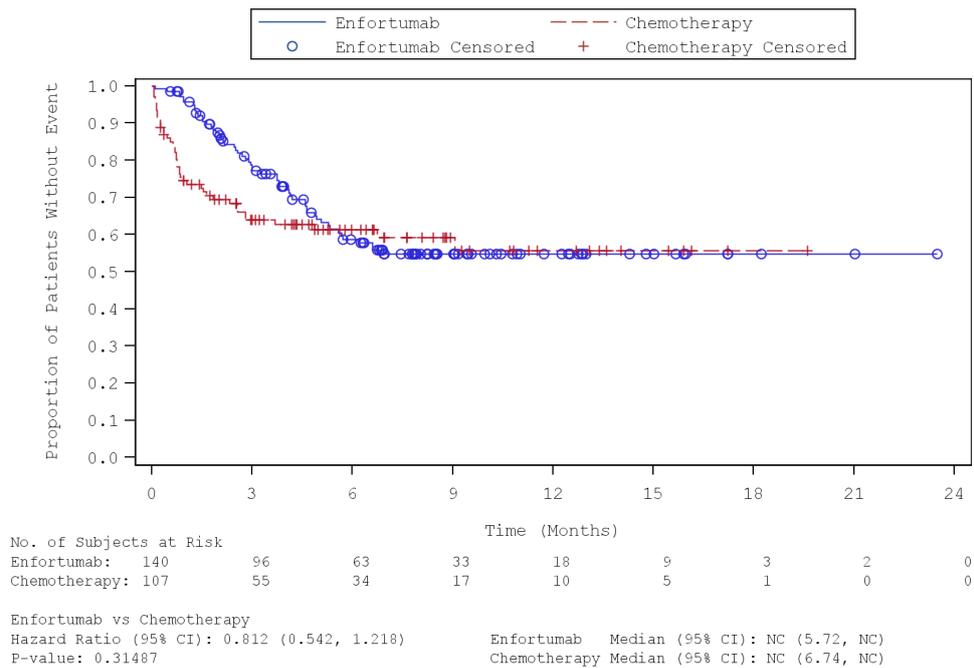


Abbildung 312: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

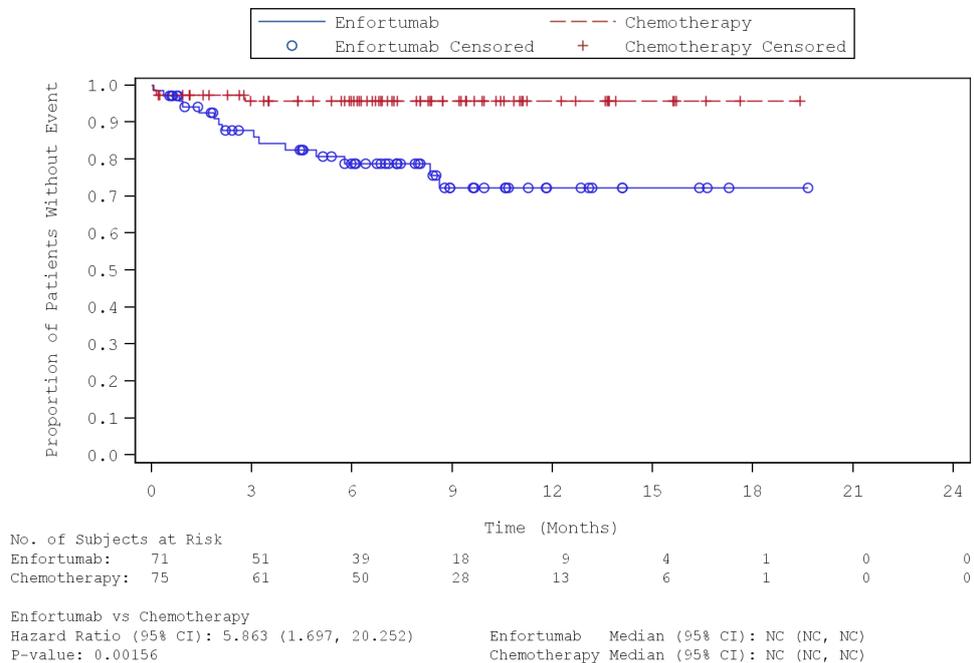


Abbildung 313: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

Tabelle 4-151: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC) - Periphere sensorische Neuropathie (PT)</b>					
<b>Region</b>					
Vereinigte Staaten	16/42 (38,1)	n. e. [4,17; n. e.]	10/39 (25,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,51 [0,68; 3,32] p = 0,3010
Westeuropa	38/122 (31,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/123 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,06 [1,63; 5,75] p = 0,0003
Sonstige	51/132 (38,6)	n. e. [6,60; n. e.]	45/129 (34,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,97 [0,65; 1,45] p = 0,8759
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0101</b>
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	33/85 (38,8)	n. e. [5,13; n. e.]	23/109 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,86 [1,09; 3,17] p = 0,0217
Paclitaxel	57/140 (40,7)	n. e. [5,72; n. e.]	42/107 (39,3)	n. e. [6,74; n. e.]	0,82 [0,55; 1,22] p = 0,3270
Vinflunin	15/71 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/75 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,88 [1,70; 20,30] p = 0,0016
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0020</b>
Quelle: (63) 2. Datenschnitt: 30.07.2021 a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test. b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion. Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

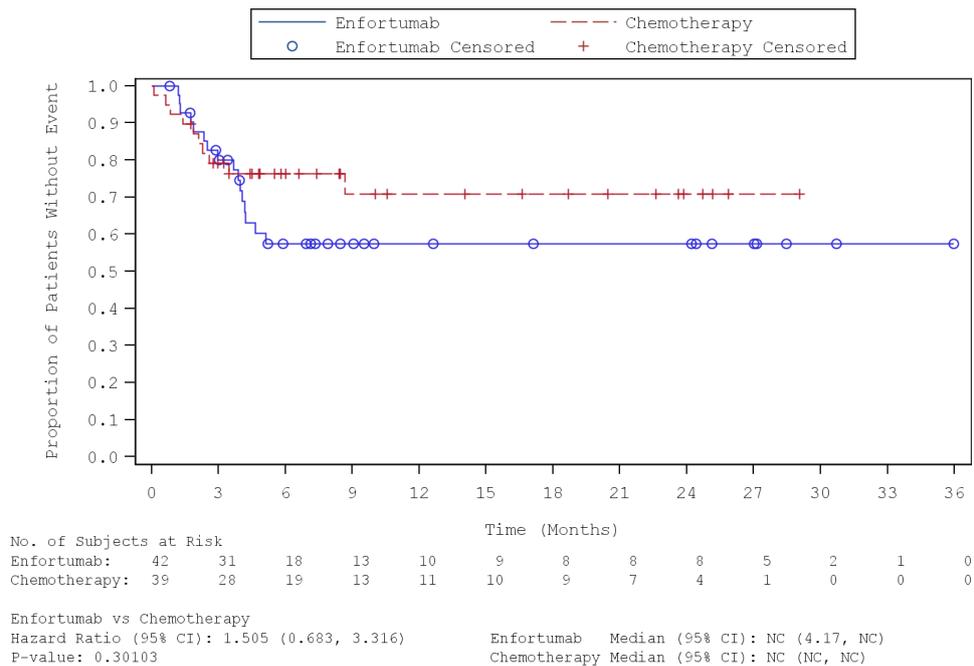


Abbildung 314: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

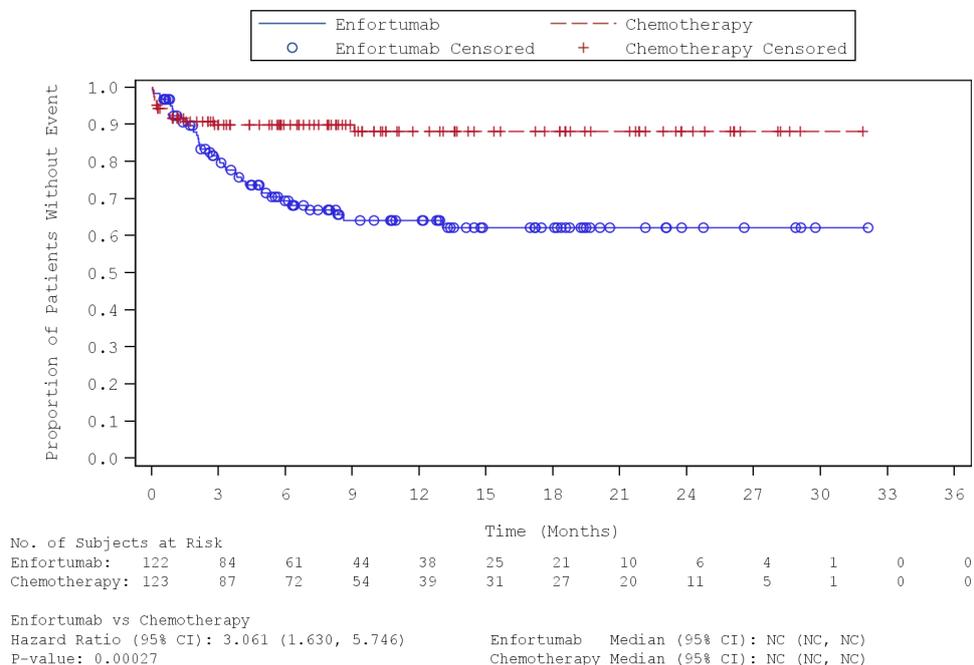


Abbildung 315: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

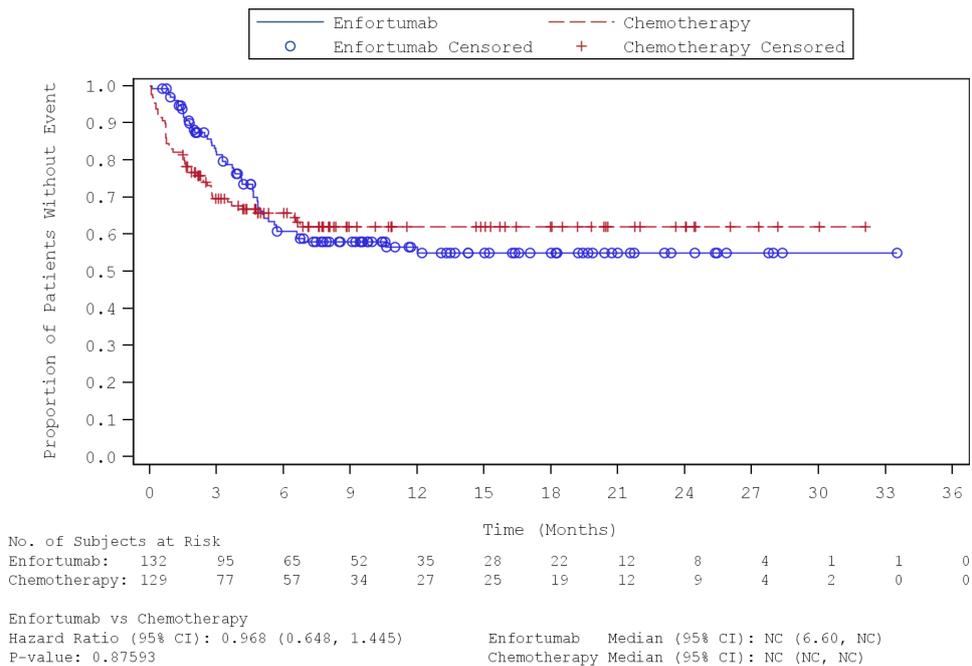


Abbildung 316: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (67)

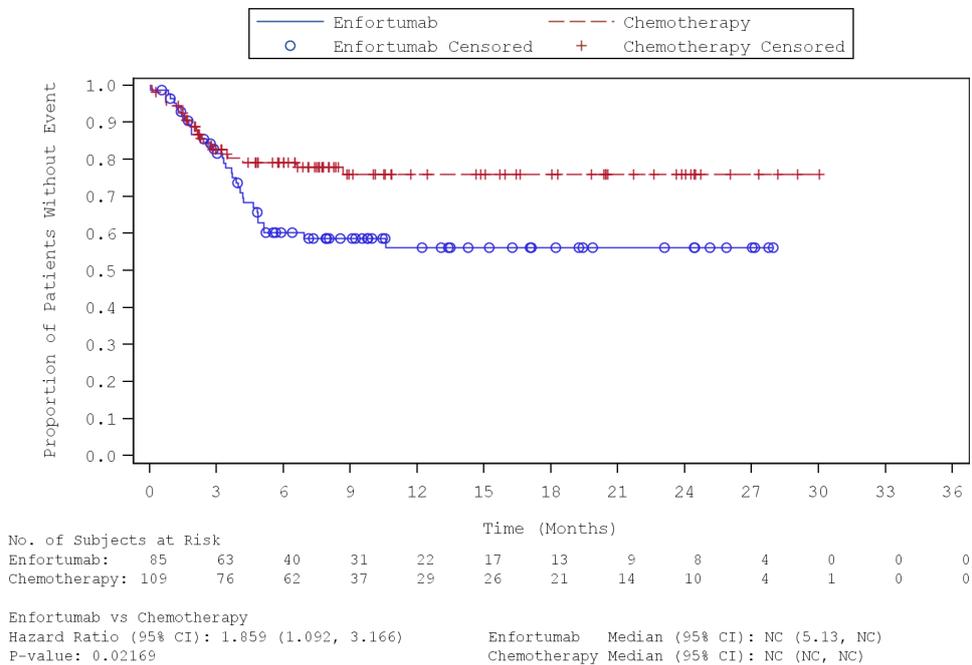


Abbildung 317: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (67)

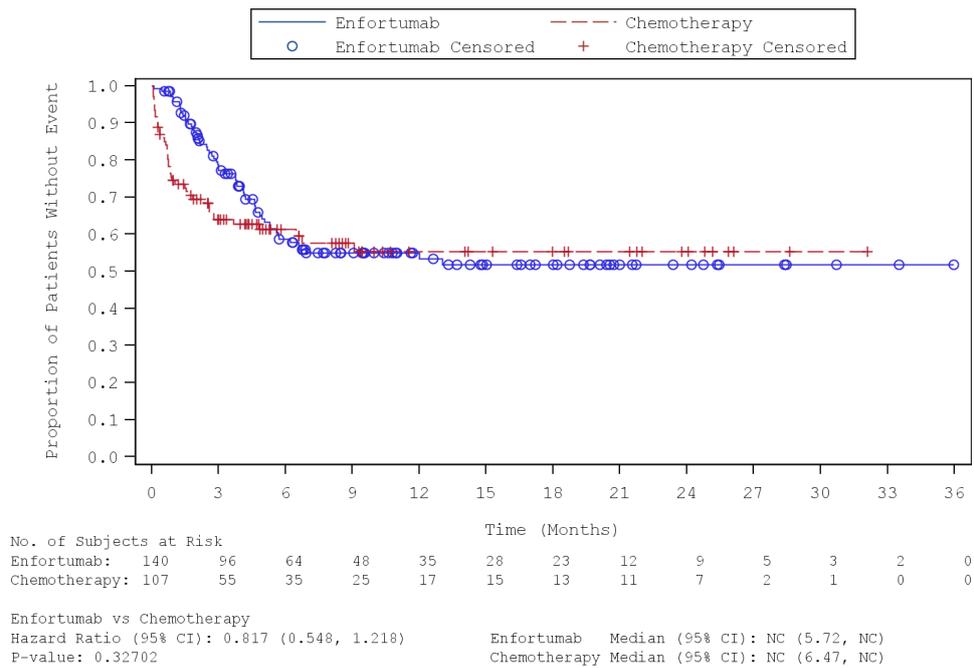


Abbildung 318: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

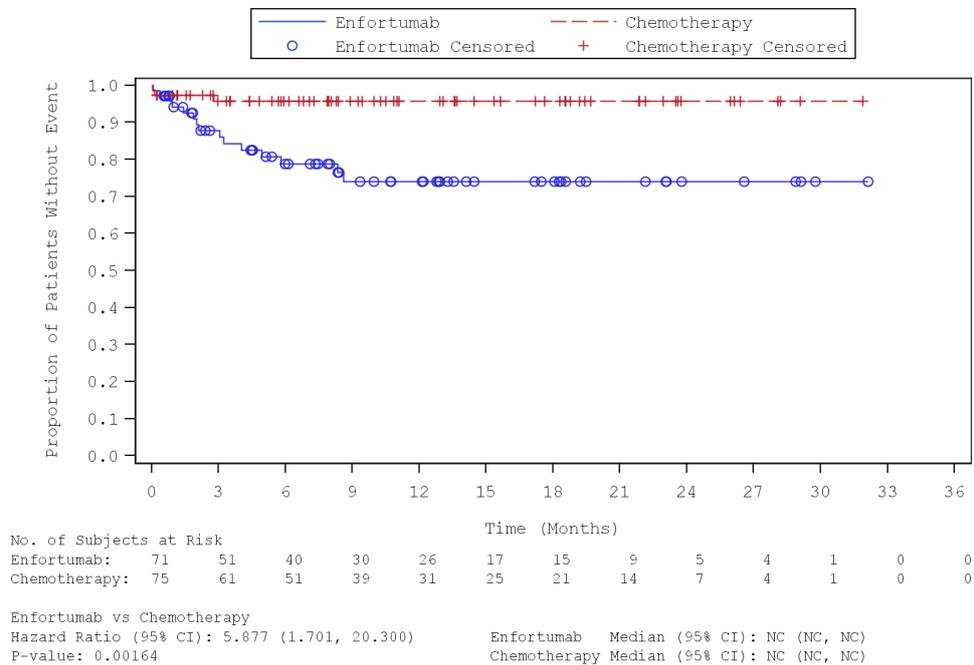


Abbildung 319: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Periphere sensorische Neuropathie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

Tabelle 4-152: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>					
<b>Alter 2</b>					
< 75 Jahren	82/245 (33,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	59/226 (26,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,27 [0,91; 1,77] p = 0,1661
≥ 75 Jahren	19/51 (37,3)	n. e. [3,94; n. e.]	9/65 (13,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,26 [1,48; 7,22] p = 0,0027
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0311</b>
Quelle: (61)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

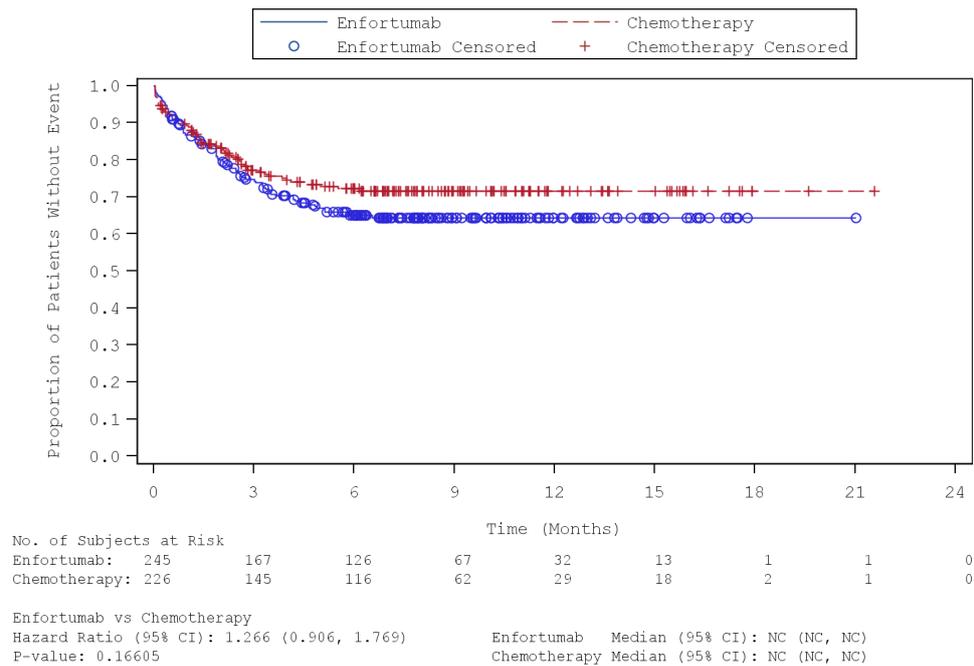


Abbildung 320: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

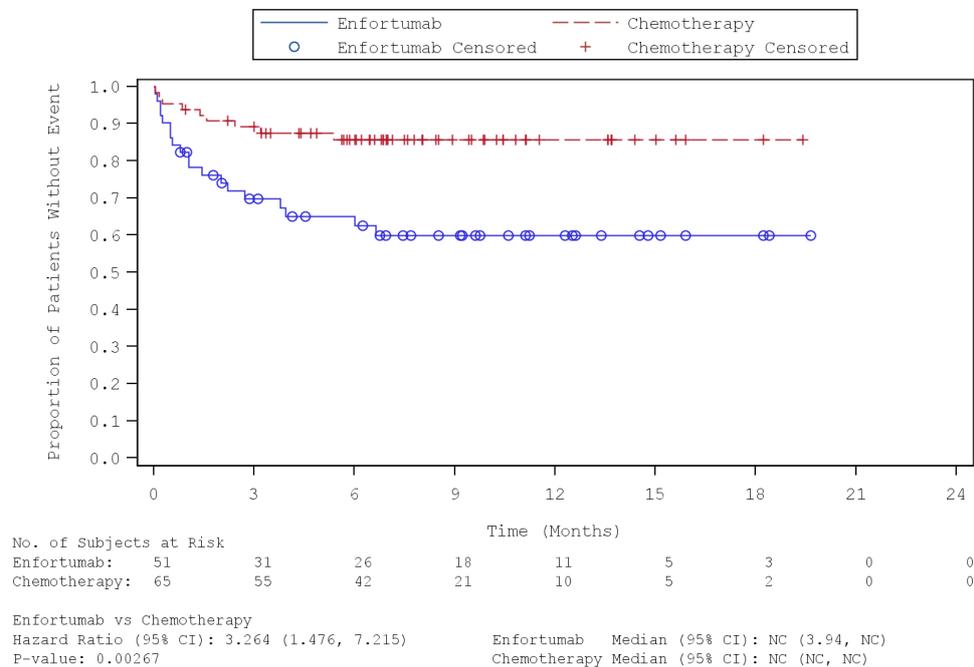


Abbildung 321: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

Tabelle 4-153: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>					
<b>Alter 2</b>					
< 75 Jahren	83/245 (33,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	64/226 (28,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,18 [0,85; 1,63] p = 0,3294
≥ 75 Jahren	19/51 (37,3)	n. e. [3,94; n. e.]	10/65 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,91 [1,35; 6,27] p = 0,0056
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0329</b>
Quelle: (63)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

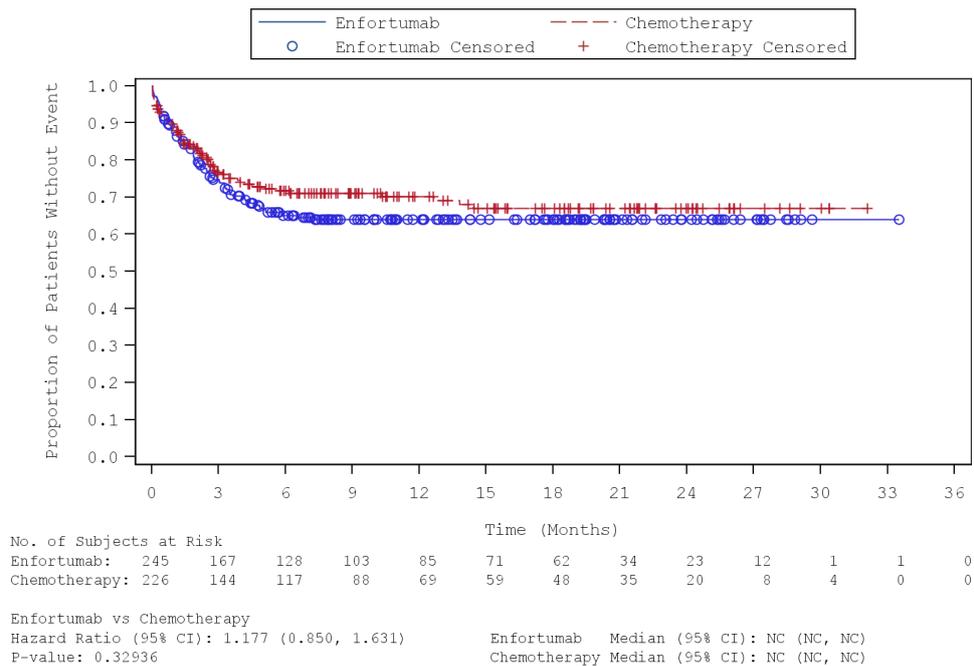


Abbildung 322: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

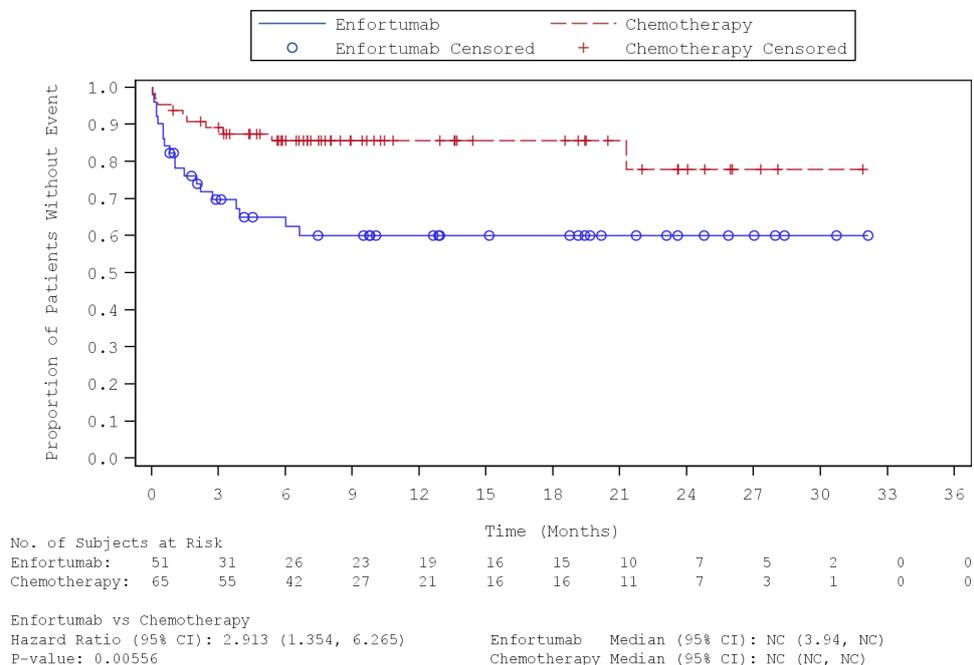


Abbildung 323: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

Tabelle 4-154: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>					
<b>Geschlecht</b>					
männlich	190/234 (81,2)	0,62 [0,46; 0,82]	106/219 (48,4)	5,13 [2,04; n. e.]	2,45 [1,93; 3,11] p < 0,0001
weiblich	47/62 (75,8)	0,72 [0,39; 1,08]	44/72 (61,1)	0,69 [0,66; 7,62]	1,45 [0,96; 2,19] p = 0,0766
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0312</b>
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	72/85 (84,7)	0,46 [0,36; 0,76]	57/109 (52,3)	3,42 [1,12; n. e.]	2,59 [1,83; 3,67] p < 0,0001
Paclitaxel	113/140 (80,7)	0,54 [0,39; 0,82]	71/107 (66,4)	0,69 [0,59; 0,95]	1,43 [1,06; 1,92] p = 0,0218
Vinflunin	52/71 (73,2)	0,95 [0,66; 1,22]	22/75 (29,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,60 [2,18; 5,93] p < 0,0001
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0021</b>
Quelle: (61)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

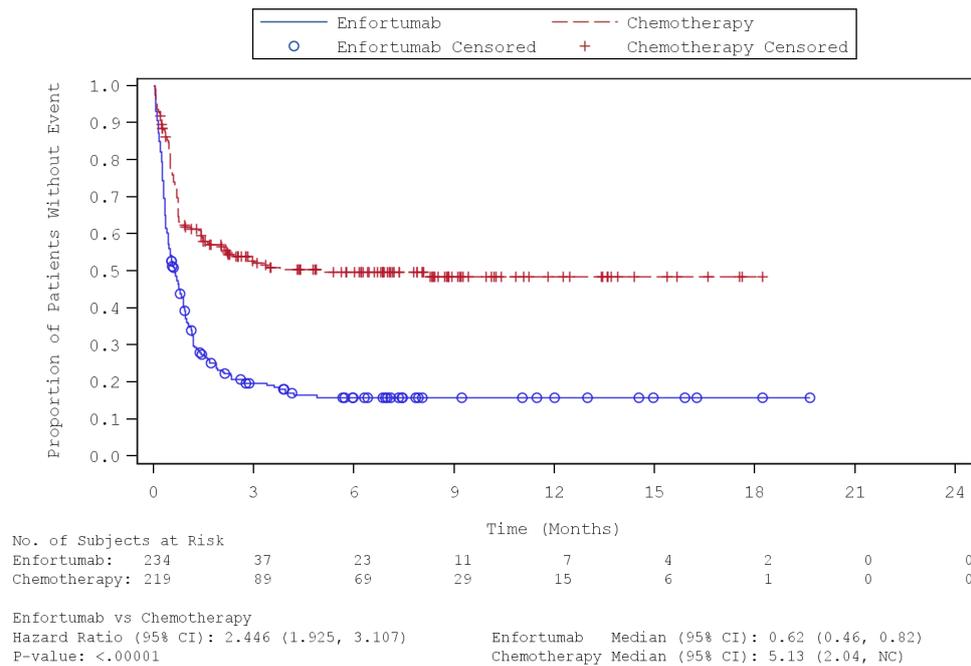


Abbildung 324: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

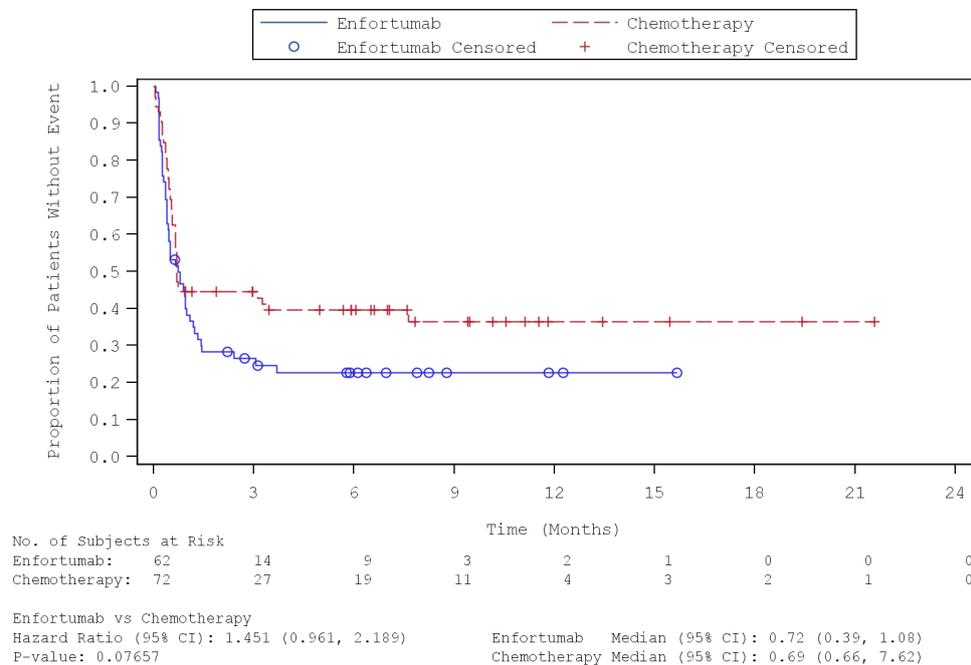


Abbildung 325: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

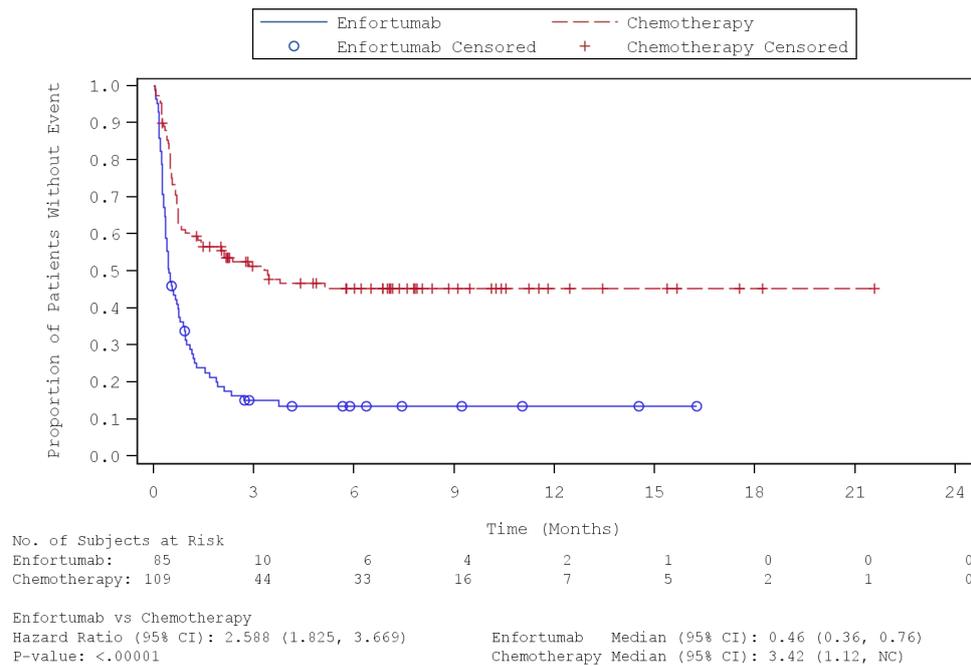


Abbildung 326: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

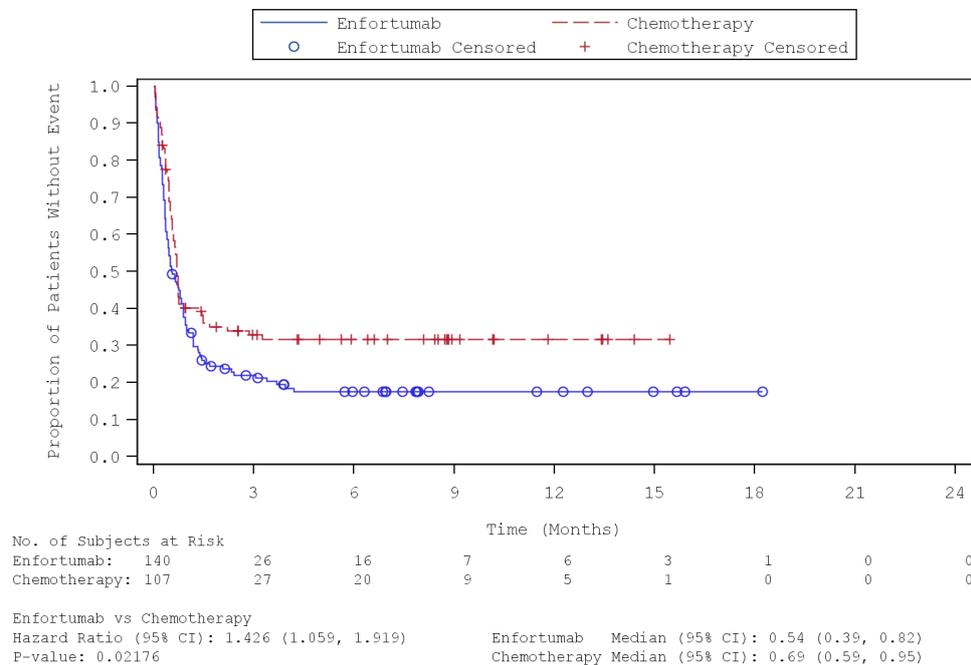


Abbildung 327: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

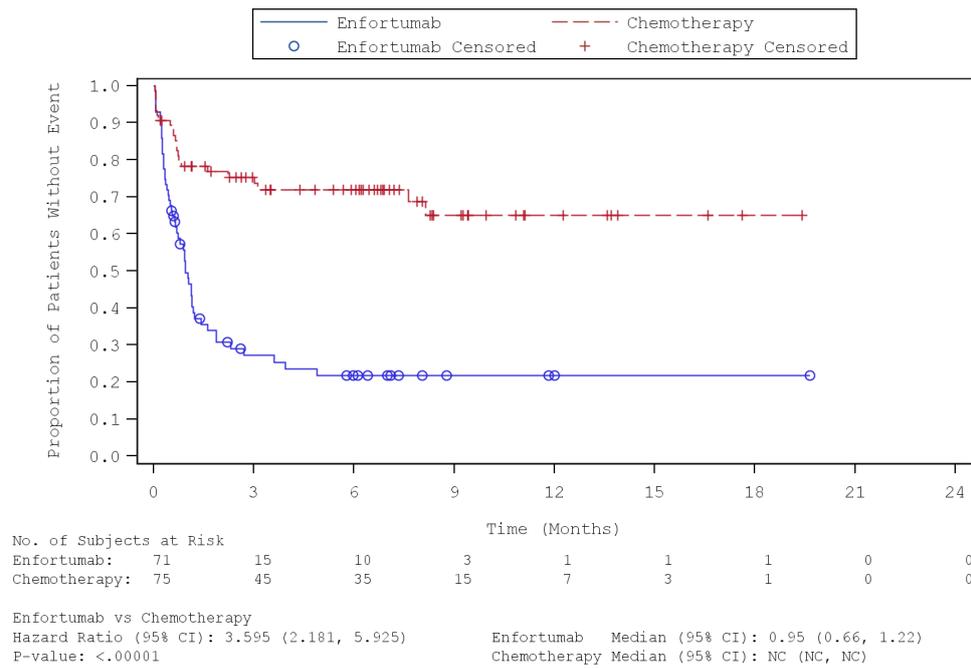


Abbildung 328: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

Tabelle 4-155: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>					
<b>Geschlecht</b>					
männlich	191/234 (81,6)	0,62 [0,46; 0,82]	110/219 (50,2)	3,42 [1,61; n. e.]	2,35 [1,86; 2,98] p < 0,0001
weiblich	47/62 (75,8)	0,66 [0,39; 0,99]	45/72 (62,5)	0,69 [0,66; 7,62]	1,45 [0,96; 2,18] p = 0,0764
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0448</b>
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	72/85 (84,7)	0,46 [0,36; 0,76]	58/109 (53,2)	3,32 [0,95; n. e.]	2,54 [1,79; 3,59] p < 0,0001
Paclitaxel	113/140 (80,7)	0,54 [0,39; 0,82]	72/107 (67,3)	0,69 [0,59; 0,95]	1,40 [1,04; 1,89] p = 0,0274
Vinflunin	53/71 (74,6)	0,95 [0,62; 1,18]	25/75 (33,3)	n. e. [12,22; n. e.]	3,24 [2,01; 5,21] p < 0,0001
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0037</b>
Quelle: (63)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

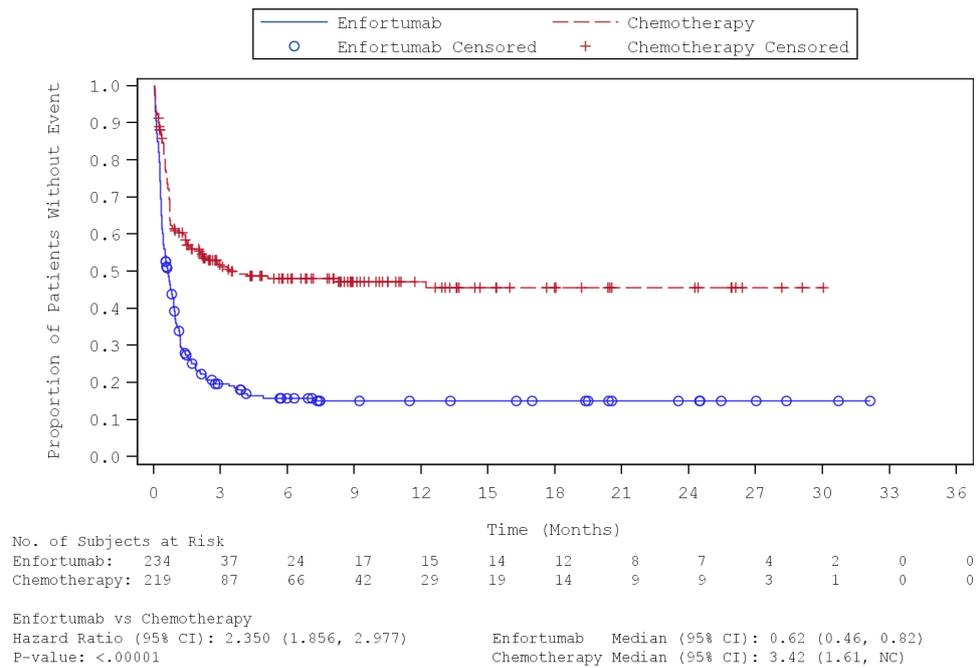


Abbildung 329: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

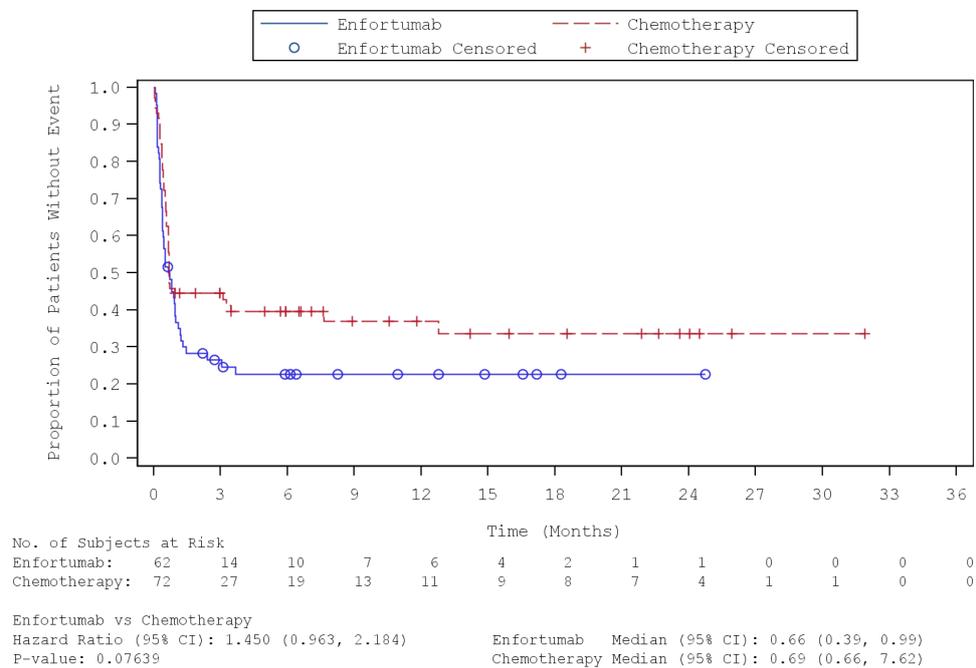


Abbildung 330: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

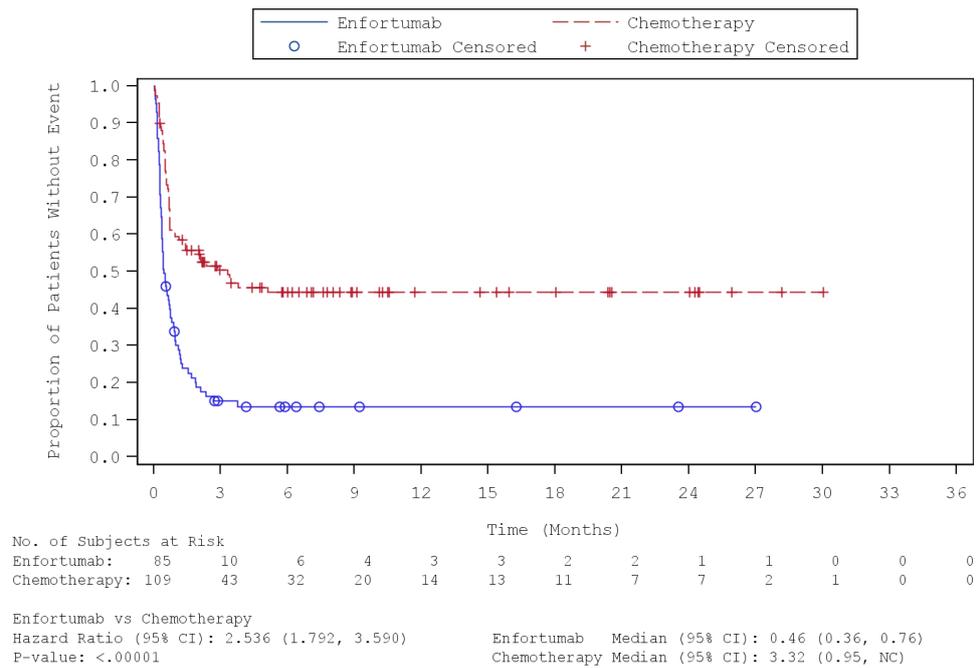


Abbildung 331: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

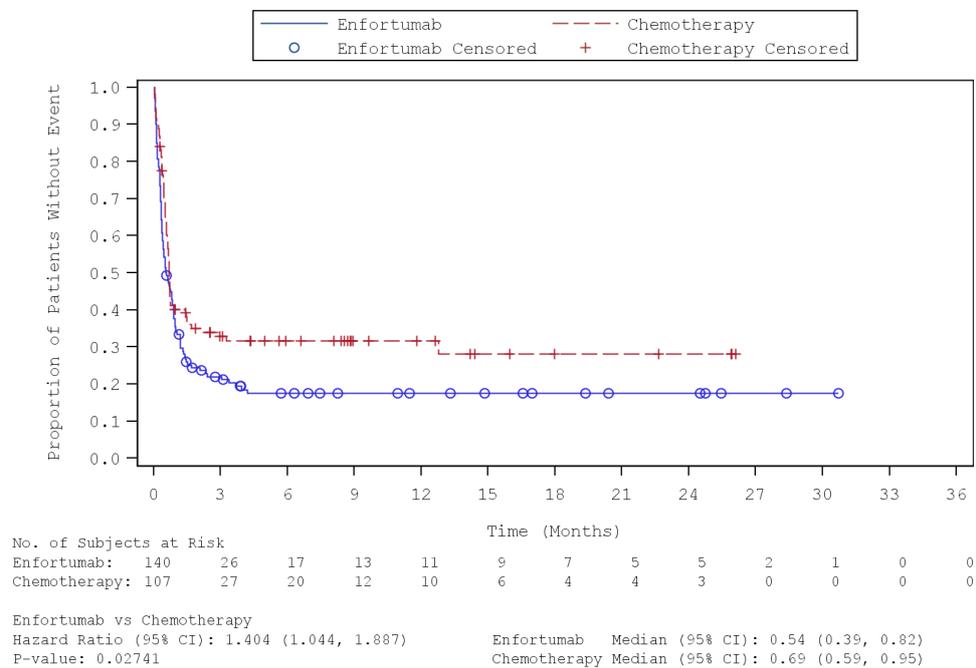


Abbildung 332: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

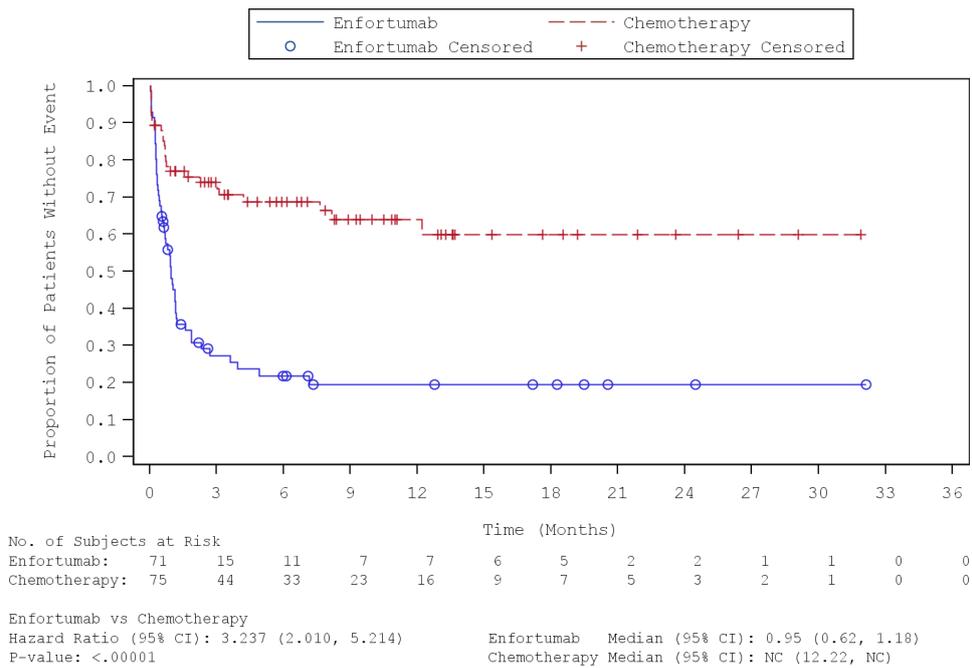


Abbildung 333: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

Tabelle 4-156: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Medikamentenausschlag (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Medikamentenausschlag (PT)</b>					
<i>Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien</i>					
1–2 Linien	24/259 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/255 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	24,27 [3,28; 179,38] p < 0,0001
≥ 3 Linien	2/37 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/36 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,64 [0,11; 3,82] p = 0,6228
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0079</b>
Quelle: (61)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

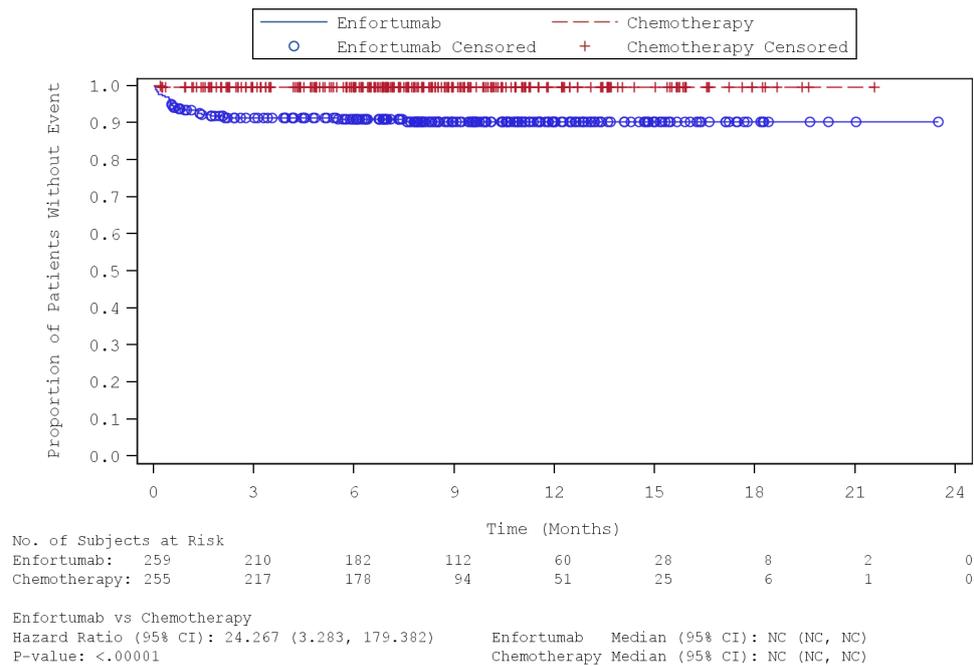


Abbildung 334: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (1-2 Linien)“ für den Endpunkt „UE – Medikamentenausschlag (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

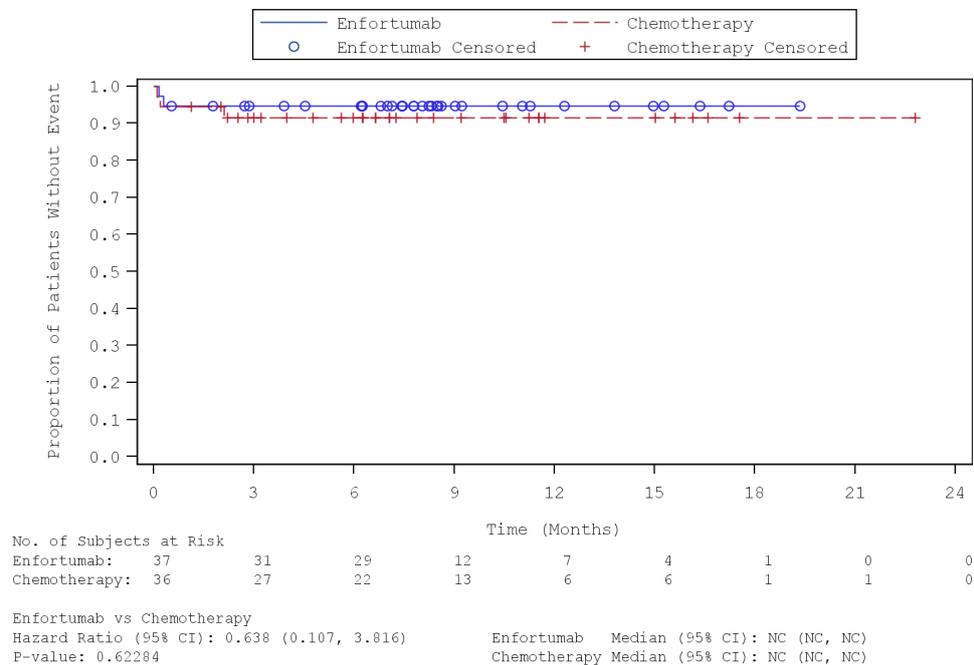


Abbildung 335: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (≥ 3 Linien)“ für den Endpunkt „UE – Medikamentenausschlag (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

Tabelle 4-157: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Medikamentenausschlag (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Medikamentenausschlag (PT)</b>					
<i>Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien</i>					
1–2 Linien	24/259 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/255 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,00 [2,41; 26,58] p < 0,0001
≥ 3 Linien	2/37 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/36 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,63 [0,11; 3,77] p = 0,6228
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0208</b>
Quelle: (63)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

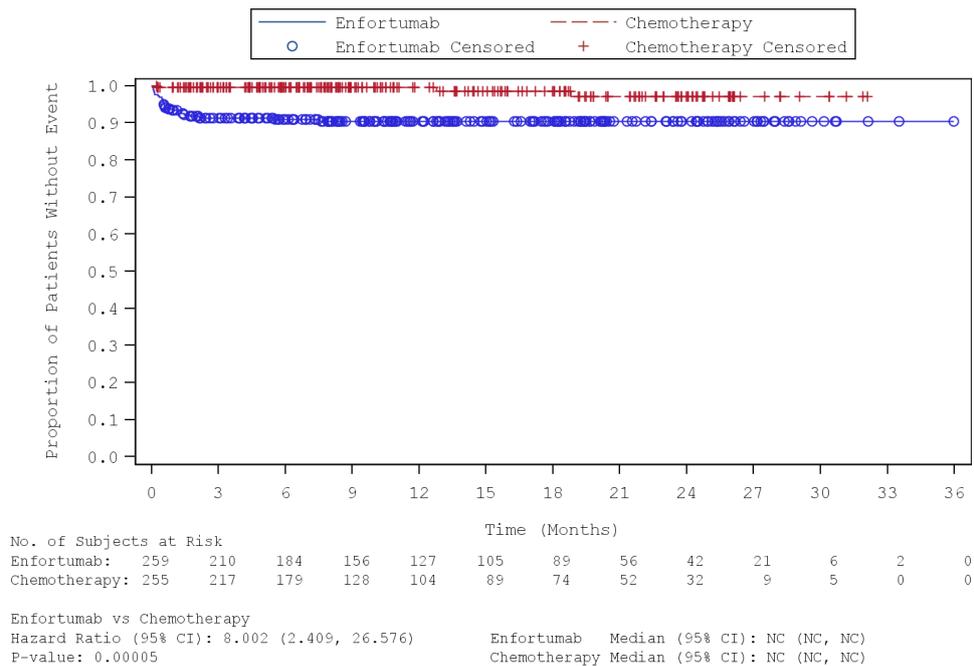


Abbildung 336: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (1-2 Linien)“ für den Endpunkt „UE – Medikamentenausschlag (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

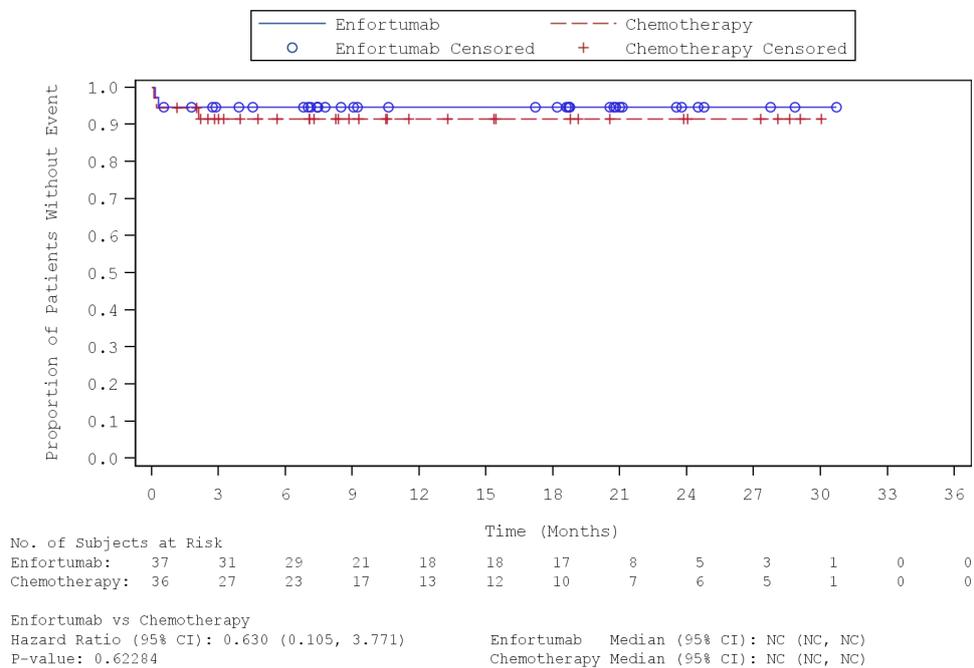


Abbildung 337: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (≥ 3 Linien)“ für den Endpunkt „UE – Medikamentenausschlag (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

Tabelle 4-158: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Hautausschlag (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Hautausschlag (PT)</b>					
<b>Region</b>					
Vereinigte Staaten	3/42 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/39 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,69 [0,16; 3,09] p = 0,5853
Westeuropa	29/122 (23,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/123 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,86 [2,76; 22,37] p < 0,0001
Sonstige	18/132 (13,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/129 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,06 [0,92; 4,58] p = 0,0705
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0220</b>
Quelle: (61)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

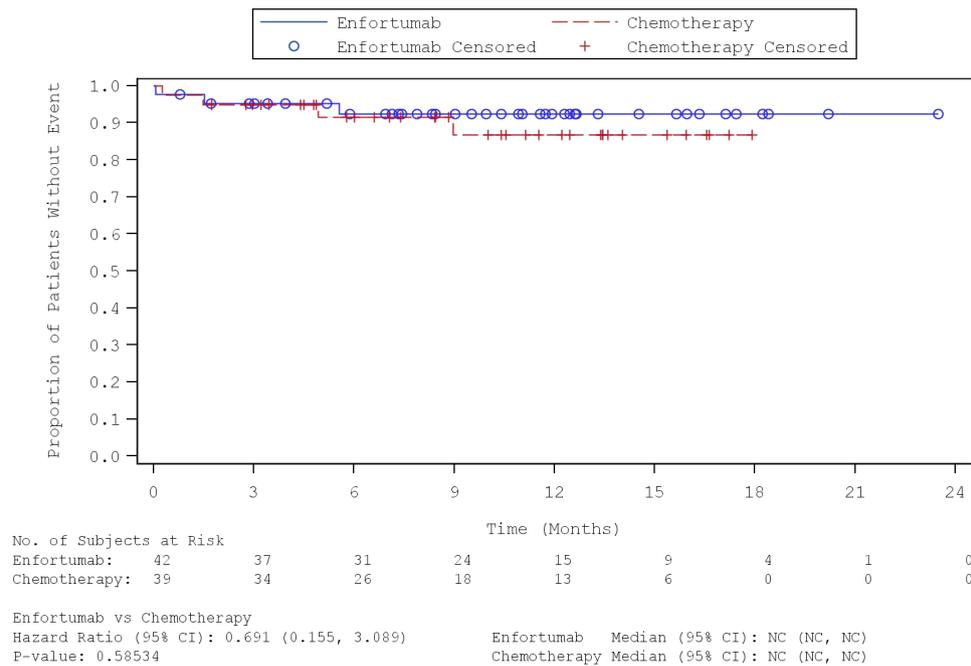


Abbildung 338: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UE – Hautausschlag (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

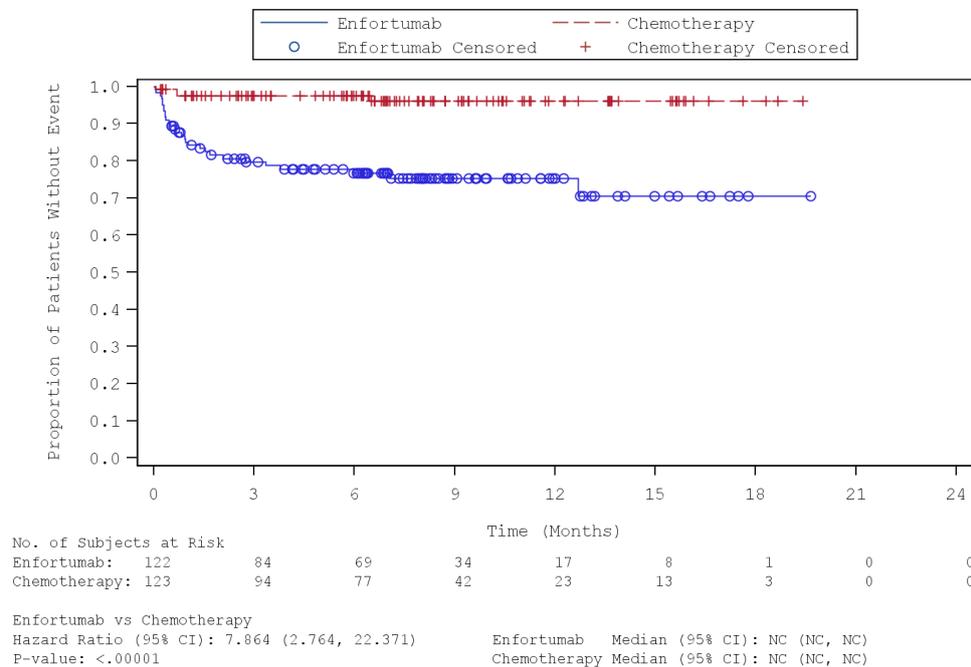


Abbildung 339: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Hautausschlag (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

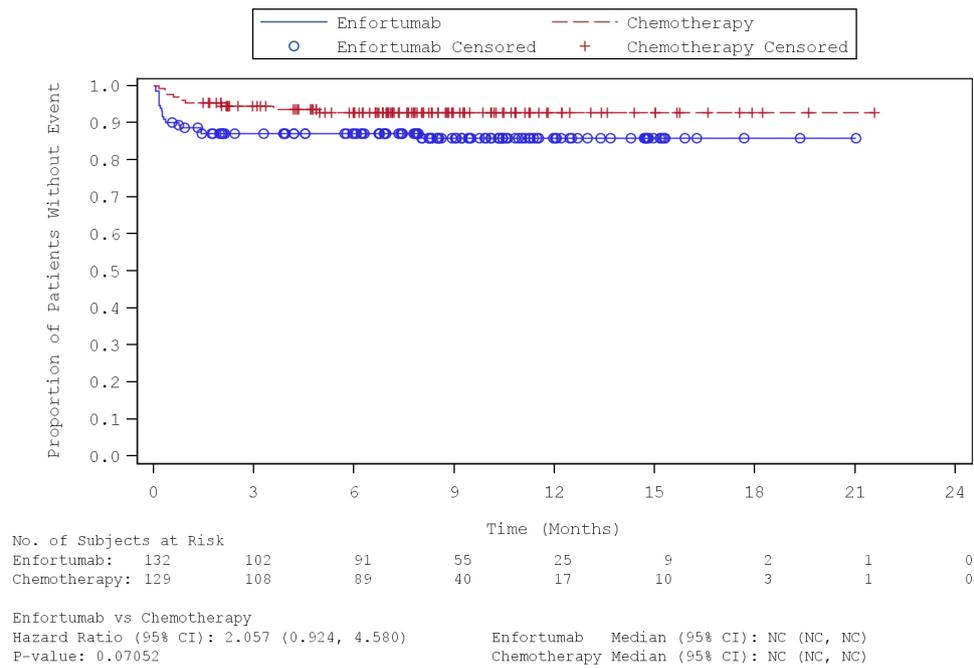


Abbildung 340: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Hautausschlag (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (65)

Tabelle 4-159: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Hautausschlag (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Hautausschlag (PT)</b>					
<b>Region</b>					
Vereinigte Staaten	3/42 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/39 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,68 [0,15; 3,03] p = 0,5853
Westeuropa	30/122 (24,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/123 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,35 [2,23; 12,85] p < 0,0001
Sonstige	19/132 (14,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/129 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,73 [0,82; 3,64] p = 0,1443
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0356</b>
Quelle: (63)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

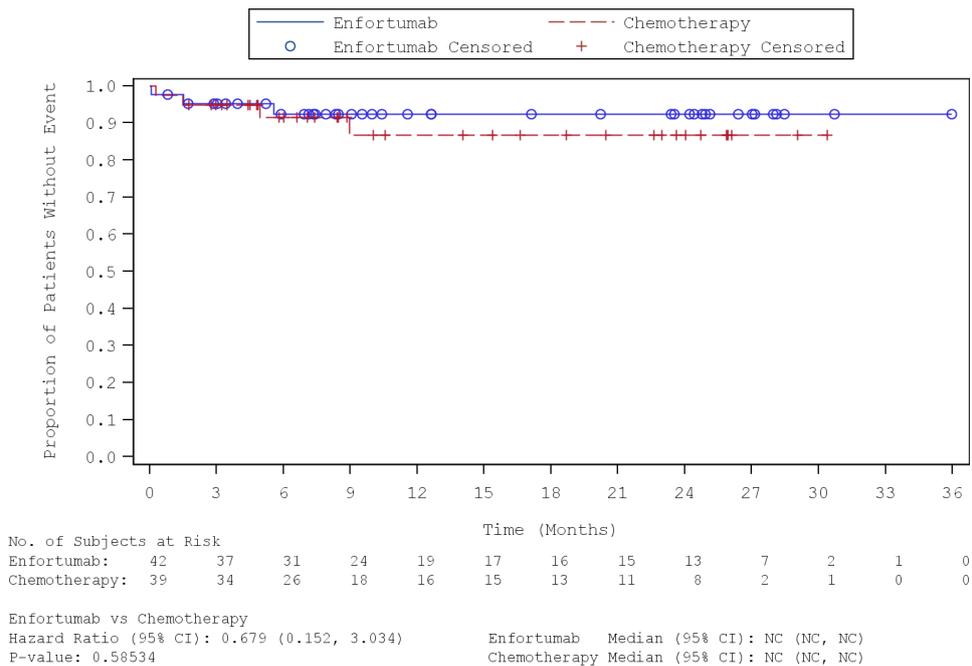


Abbildung 341: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UE – Hautausschlag (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

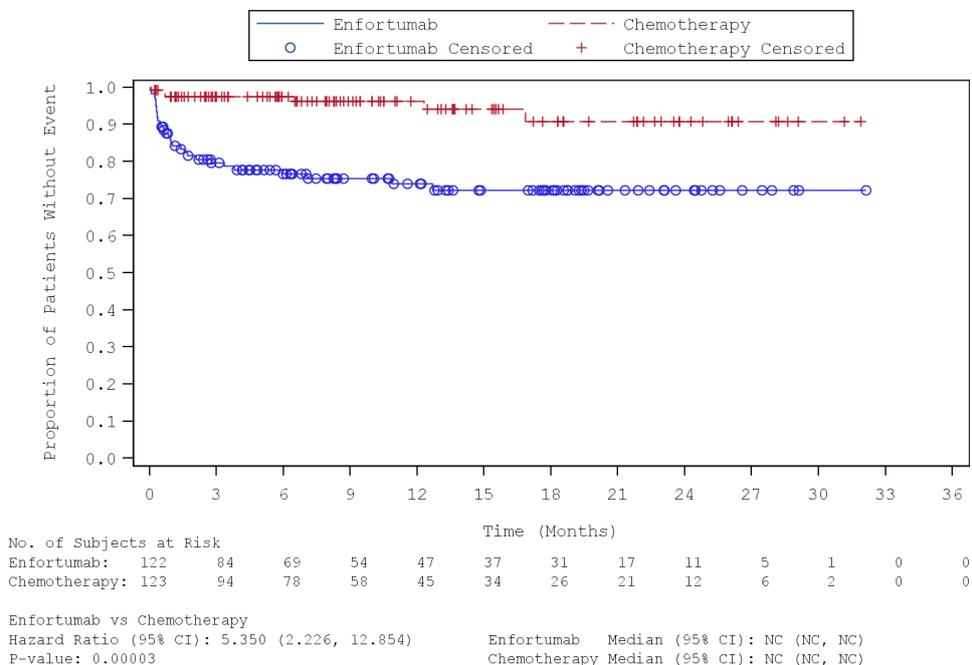


Abbildung 342: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Hautausschlag (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

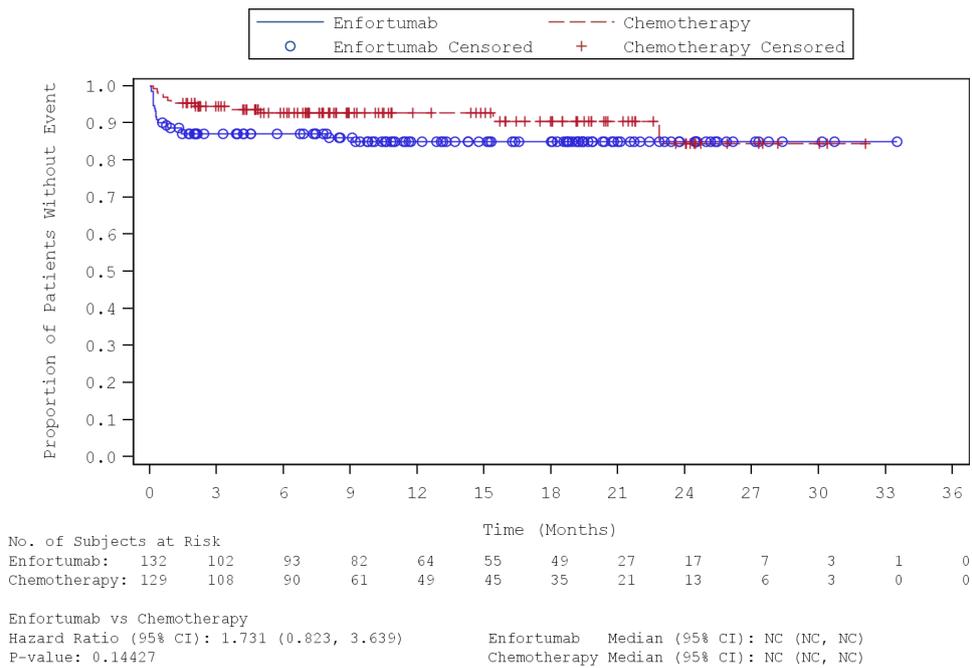


Abbildung 343: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Hautausschlag (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

Tabelle 4-160: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Hautausschlag makulopapulös (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) –

1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) - Hautausschlag makulopapulös (PT)</b>					
<b>Geschlecht</b>					
männlich	39/234 (16,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/219 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	38,85 [5,34; 282,52] p < 0,0001
weiblich	11/62 (17,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/72 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,77 [0,96; 7,97] p = 0,0492
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0213</b>
Quelle: (61)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

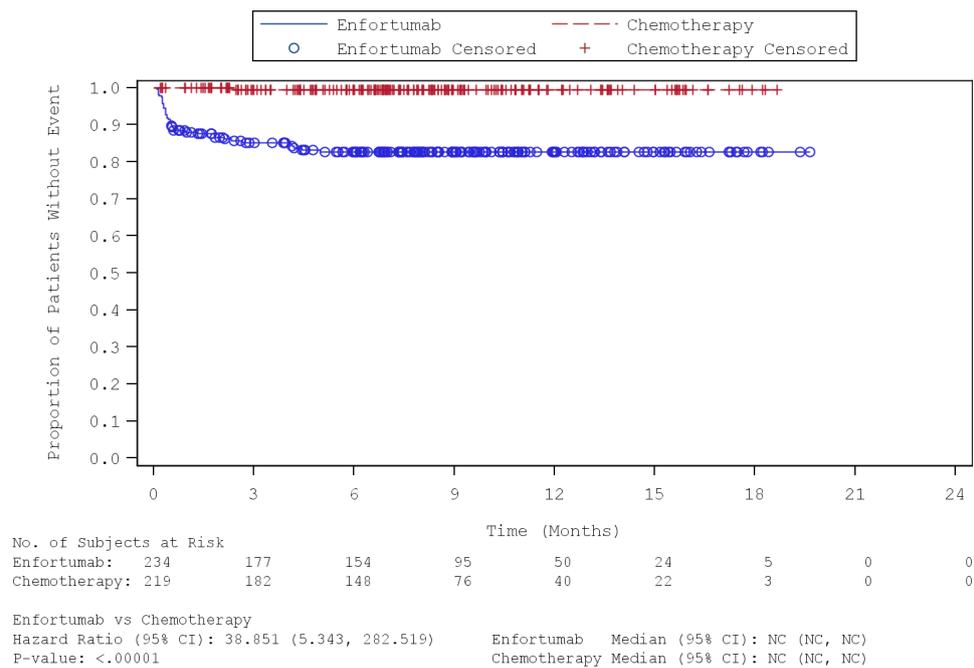


Abbildung 344: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „UE – Hautausschlag makulopapulös (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

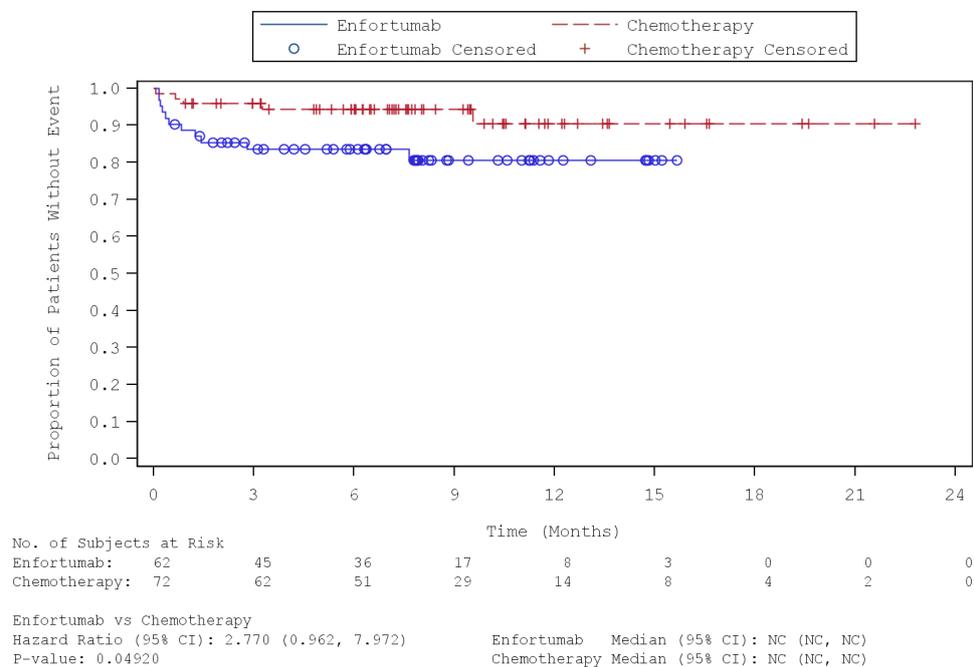


Abbildung 345: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „UE – Hautausschlag makulopapulös (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (65)

Tabelle 4-161: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Hautausschlag makulopapulös (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) –

2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) - Hautausschlag makulopapulös (PT)</b>					
<b>Geschlecht</b>					
männlich	41/234 (17,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/219 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	40,03 [5,51; 290,59] p < 0,0001
weiblich	11/62 (17,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/72 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,01 [0,78; 5,18] p = 0,1316
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0076</b>
Quelle: (63)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

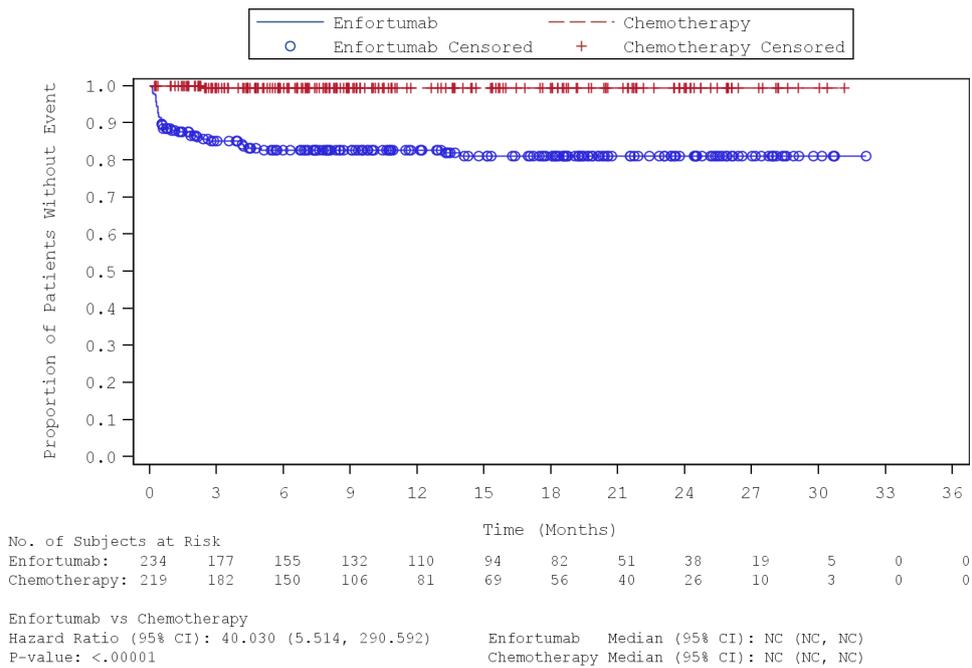


Abbildung 346: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „UE – Hautausschlag makulopapulös (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

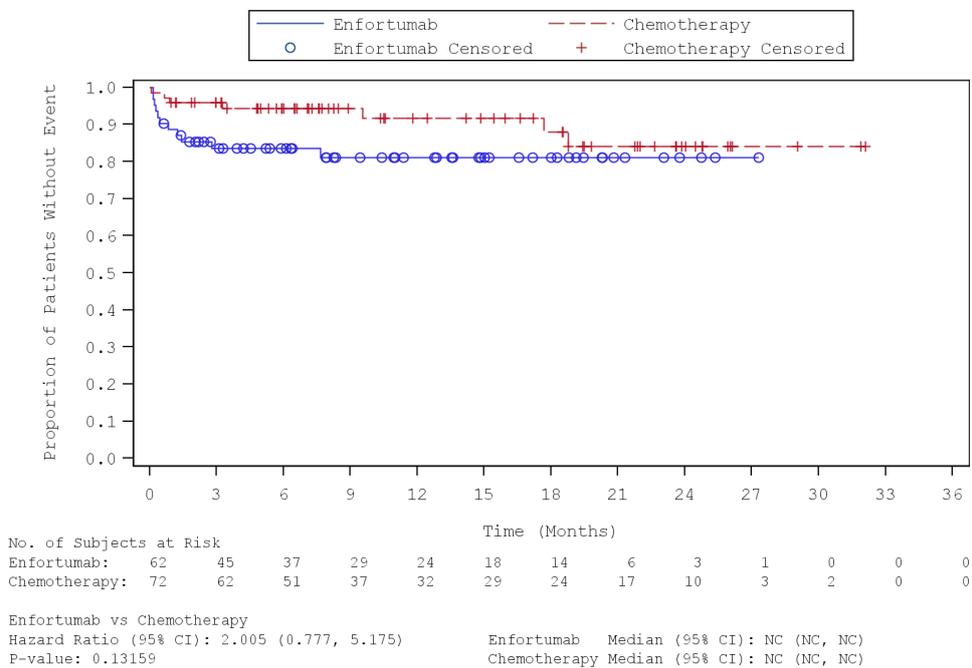


Abbildung 347: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „UE – Hautausschlag makulopapulös (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (67)

#### 4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq 3$ ) UE einschließlich SOC und PT“ – RCT

Tabelle 4-162: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Schwere (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) UE</b>					
<i>Alter 2</i>					
< 75 Jahre	169/245 (69,0)	1,91 [1,45; 2,79]	154/226 (68,1)	1,41 [0,82; 2,10]	0,86 [0,69; 1,07] p = 0,2145
$\geq 75$ Jahre	42/51 (82,4)	0,66 [0,53; 1,77]	40/65 (61,5)	2,33 [0,69; 5,78]	1,59 [1,03; 2,46] p = 0,0437
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0131</b>
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	61/85 (71,8)	1,18 [0,72; 1,91]	79/109 (72,5)	0,72 [0,26; 1,45]	0,82 [0,59; 1,14] p = 0,2232
Paclitaxel	101/140 (72,1)	1,71 [1,12; 2,73]	59/107 (55,1)	4,96 [2,69; n. e.]	1,50 [1,09; 2,07] p = 0,0072
Vinflunin	49/71 (69,0)	2,10 [1,25; 4,93]	56/75 (74,7)	0,46 [0,30; 1,61]	0,64 [0,44; 0,94] p = 0,0255
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0019</b>
<b>Schwere (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) UE - Progressionsbereinigt</b>					
<i>Alter 2</i>					
< 75 Jahre	164/245 (66,9)	1,94 [1,45; 2,83]	150/226 (66,4)	1,61 [1,05; 2,27]	0,88 [0,70; 1,09] p = 0,2722
$\geq 75$ Jahre	42/51 (82,4)	0,69 [0,53; 1,77]	39/65 (60,0)	2,33 [0,69; n. e.]	1,63 [1,05; 2,52] p = 0,0369
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0128</b>

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	59/85 (69,4)	1,18 [0,72; 2,27]	77/109 (70,6)	0,82 [0,30; 1,68]	0,82 [0,59; 1,15] p = 0,2445
Paclitaxel	100/140 (71,4)	1,71 [1,12; 2,73]	57/107 (53,3)	5,52 [2,79; n. e.]	1,54 [1,11; 2,13] p = 0,0051
Vinflunin	47/71 (66,2)	2,10 [1,28; 4,93]	55/75 (73,3)	0,69 [0,36; 1,71]	0,66 [0,44; 0,97] p = 0,0345
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0020</b>
<p>Quelle: (77, 78)                      1. Datenschnitt: 15.07.2020                      a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.                      b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.                      Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>.</p>					

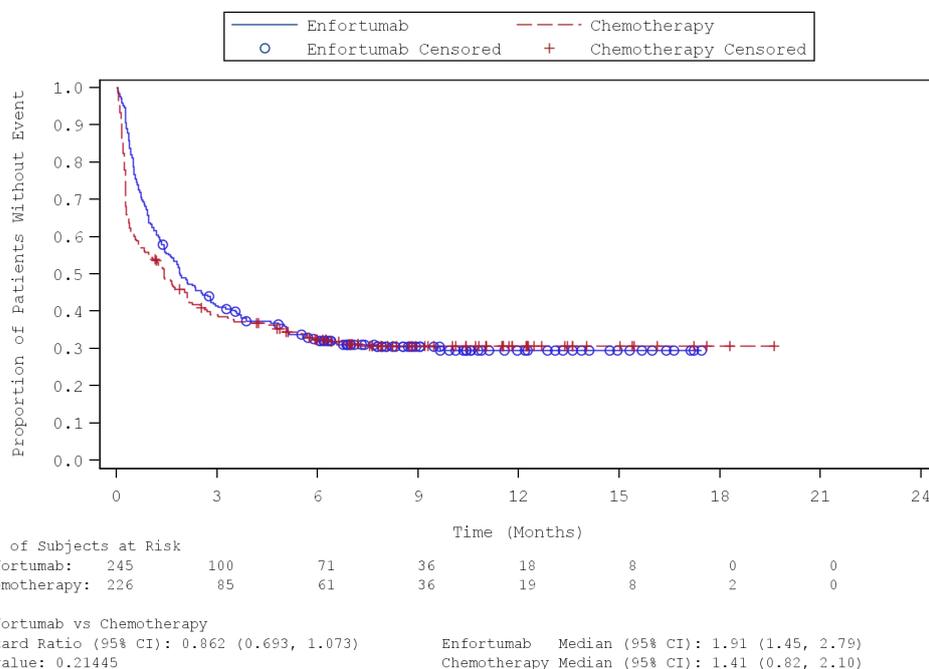


Abbildung 348: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (81)

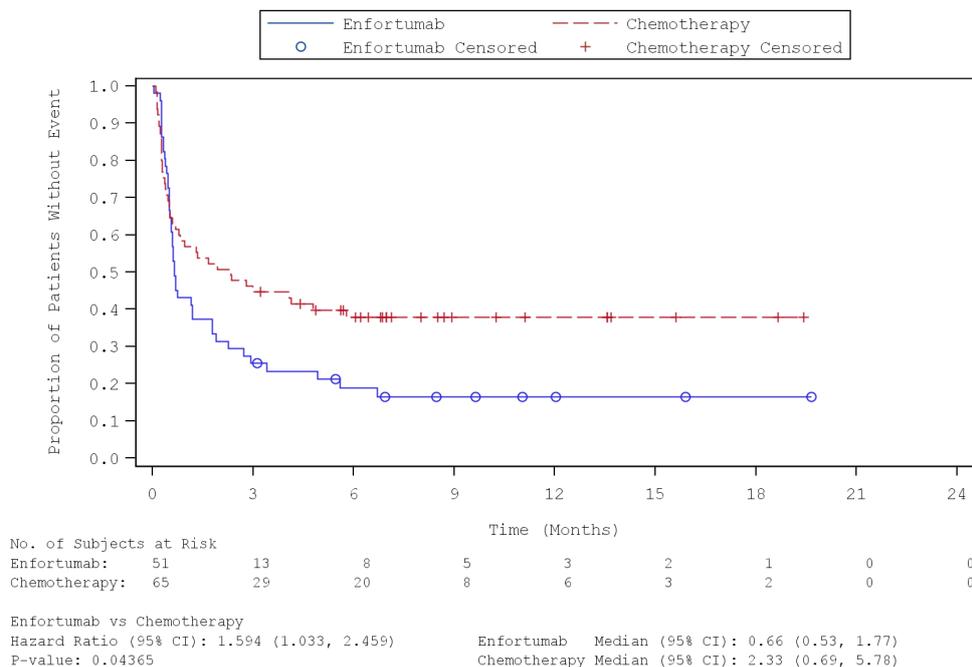


Abbildung 349: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (81)

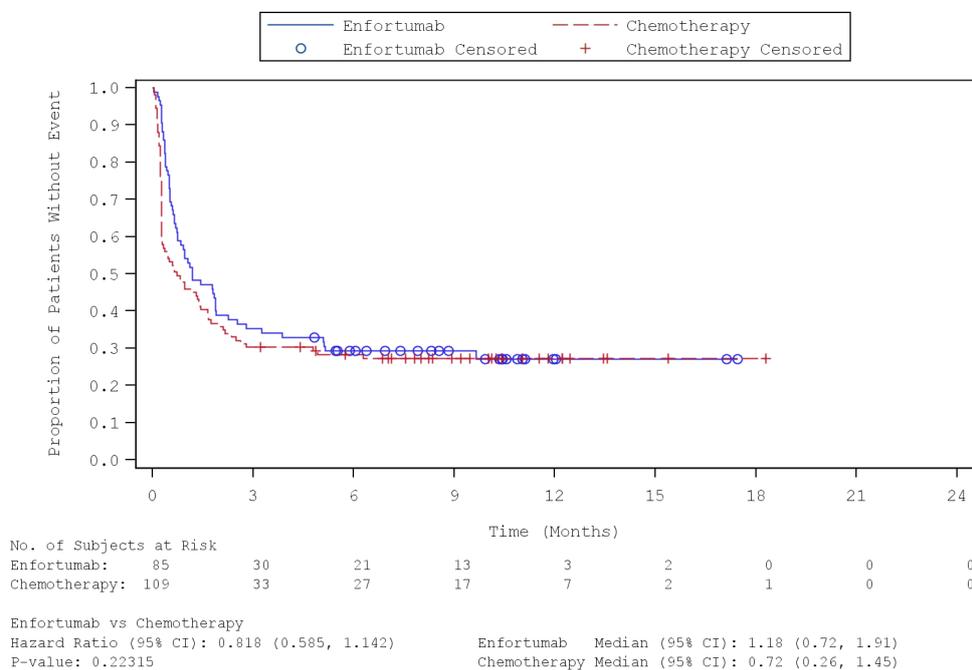


Abbildung 350: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (81)

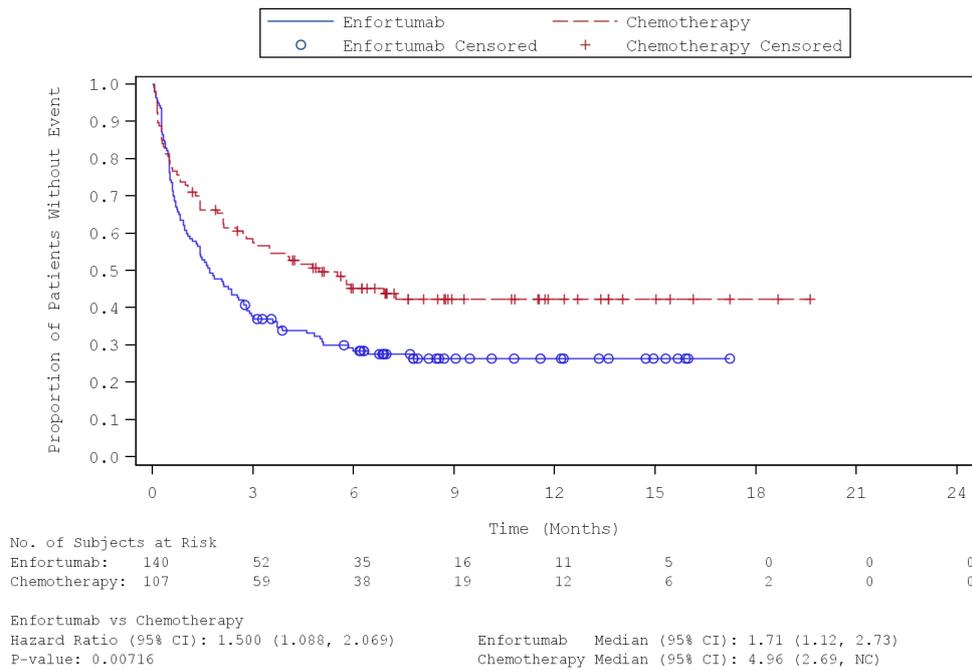


Abbildung 351: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (81)

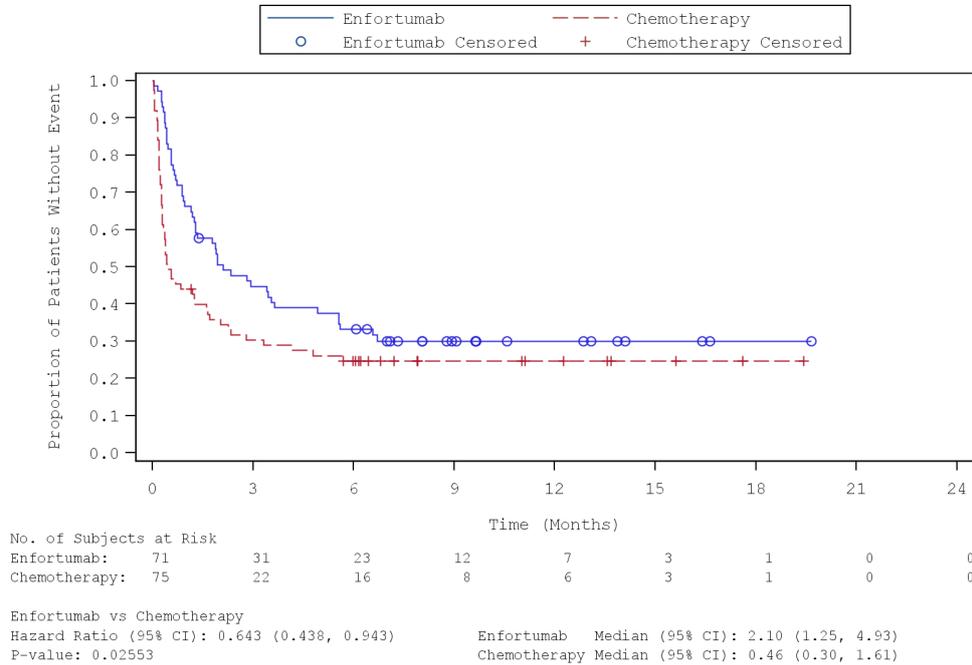


Abbildung 352: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (81)

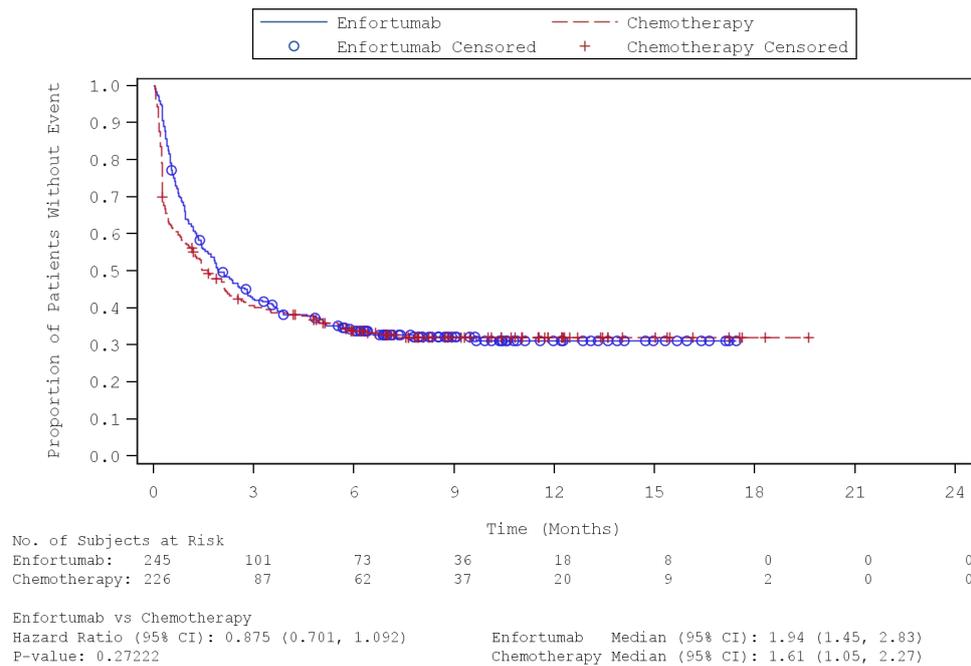


Abbildung 353: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (82)

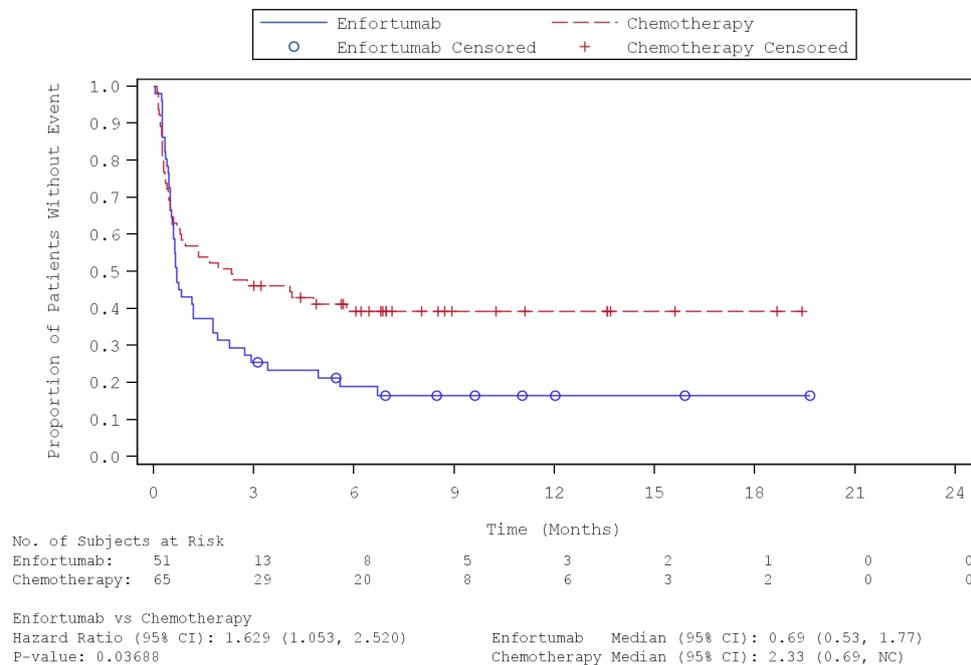


Abbildung 354: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (82)

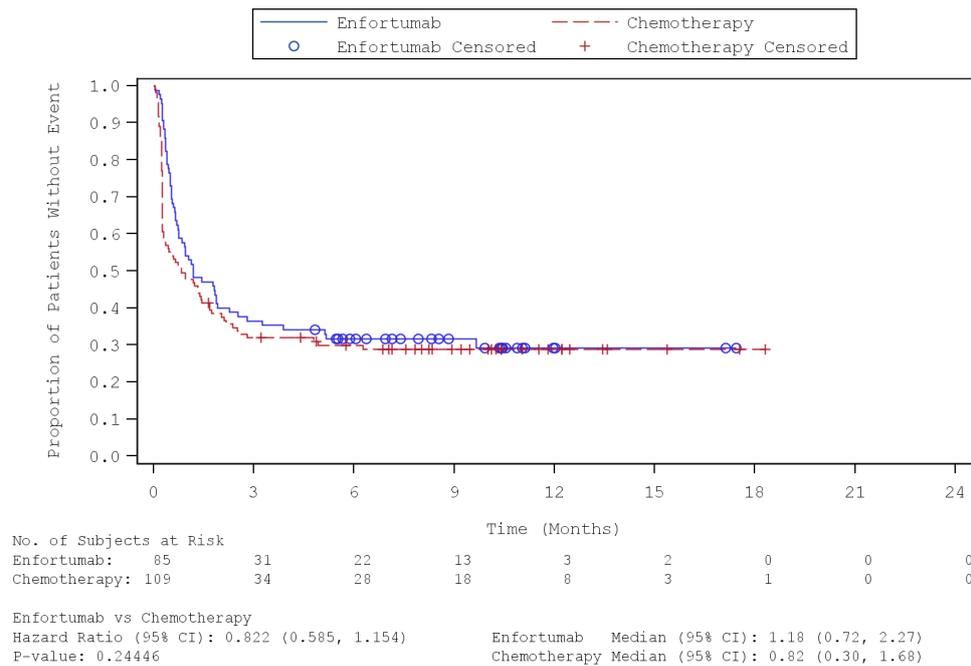


Abbildung 355: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (82)

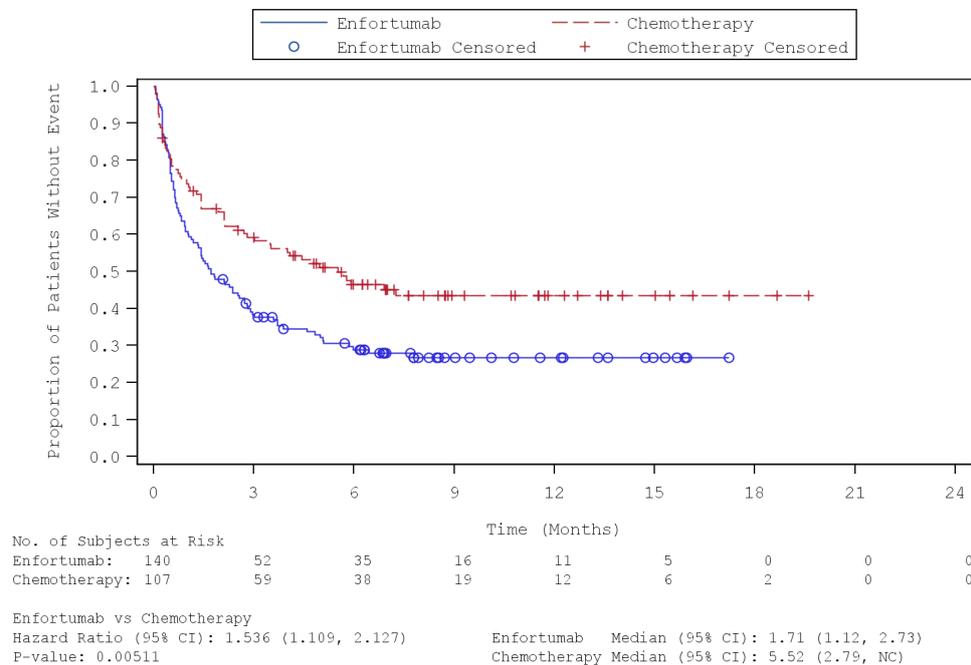


Abbildung 356: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (82)

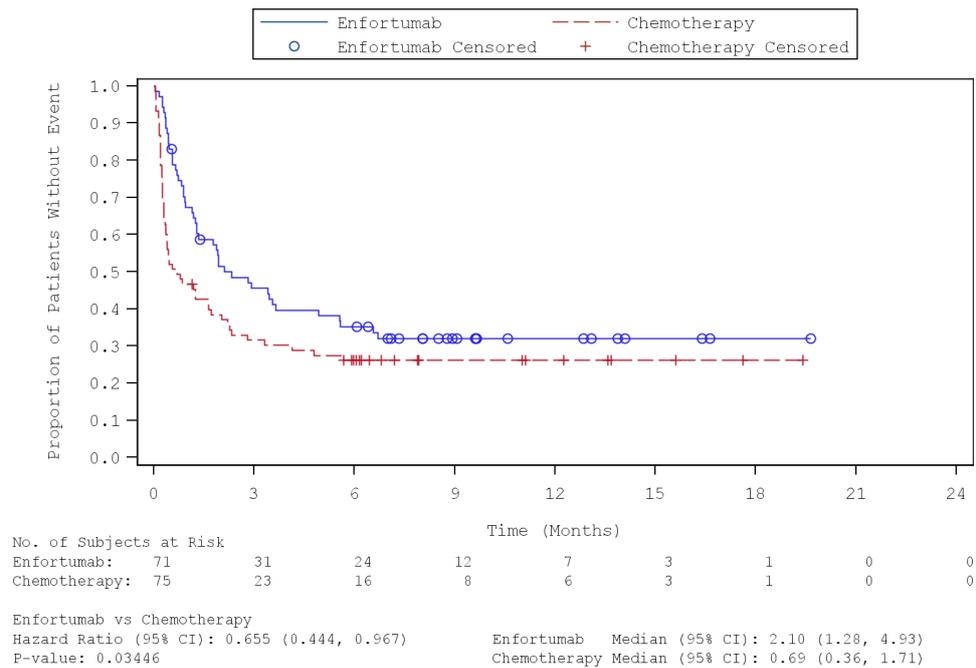


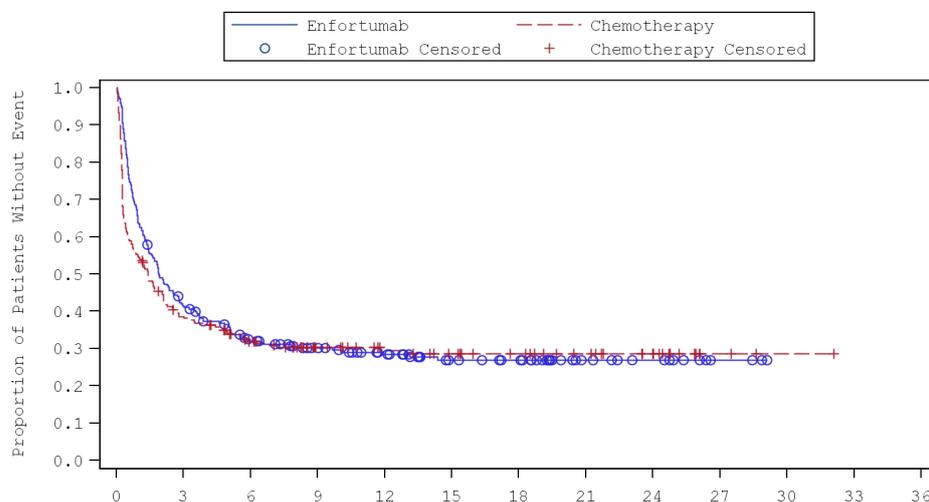
Abbildung 357: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (82)

Tabelle 4-163: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Schwere (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) UE</b>					
<i>Alter 2</i>					
< 75 Jahre	174/245 (71,0)	1,91 [1,45; 2,79]	157/226 (69,5)	1,41 [0,76; 2,10]	0,87 [0,70; 1,08] p = 0,2261
$\geq 75$ Jahre	42/51 (82,4)	0,66 [0,53; 1,77]	43/65 (66,2)	2,33 [0,69; 5,78]	1,49 [0,97; 2,28] p = 0,0883
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0269</b>
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	61/85 (71,8)	1,18 [0,72; 1,91]	80/109 (73,4)	0,72 [0,26; 1,45]	0,81 [0,58; 1,13] p = 0,2018
Paclitaxel	104/140 (74,3)	1,71 [1,12; 2,73]	62/107 (57,9)	4,96 [2,69; 12,78]	1,48 [1,08; 2,03] p = 0,0075
Vinflunin	51/71 (71,8)	2,10 [1,25; 4,93]	58/75 (77,3)	0,46 [0,30; 1,25]	0,64 [0,44; 0,93] p = 0,0195
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0015</b>
<b>Schwere (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) UE - Progressionsbereinigt</b>					
<i>Alter 2</i>					
< 75 Jahre	169/245 (69,0)	1,94 [1,45; 2,83]	153/226 (67,7)	1,45 [0,99; 2,20]	0,88 [0,71; 1,10] p = 0,2869
$\geq 75$ Jahre	42/51 (82,4)	0,69 [0,53; 1,77]	42/65 (64,6)	2,33 [0,69; 17,97]	1,52 [0,99; 2,33] p = 0,0766
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0270</b>
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	59/85 (69,4)	1,18 [0,72; 2,27]	78/109 (71,6)	0,82 [0,30; 1,68]	0,81 [0,58; 1,14] p = 0,2229
Paclitaxel	103/140 (73,6)	1,71 [1,12; 2,73]	60/107 (56,1)	5,52 [2,79; 25,56]	1,52 [1,10; 2,08] p = 0,0054
Vinflunin	49/71 (69,0)	2,10 [1,28; 4,93]	57/75 (76,0)	0,69 [0,36; 1,64]	0,65 [0,44; 0,95] p = 0,0264
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0016</b>

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
Quelle: (79, 80)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					



No. of Subjects at Risk		Time (Months)											
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Enfortumab:	245	100	71	57	45	32	28	14	10	3	0	0	0
Chemotherapy:	226	84	62	45	36	31	26	20	13	3	1	0	0

Enfortumab vs Chemotherapy		Enfortumab Median (95% CI): 1.91 (1.45, 2.79)
Hazard Ratio (95% CI): 0.869 (0.700, 1.078)		Chemotherapy Median (95% CI): 1.41 (0.76, 2.10)
P-value: 0.22609		

Abbildung 358: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
Quelle: (83)

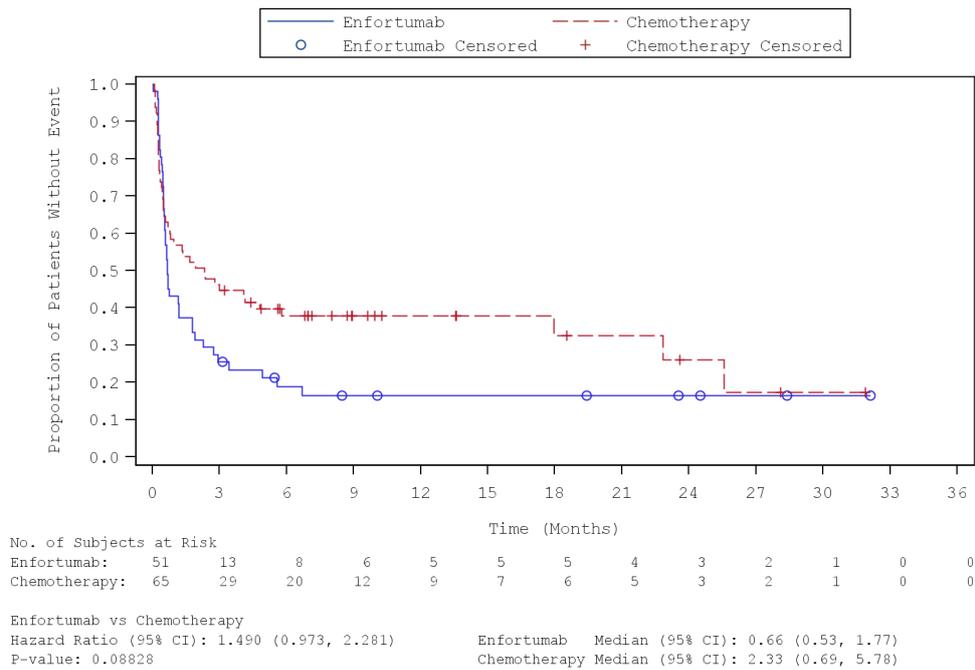


Abbildung 359: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (83)

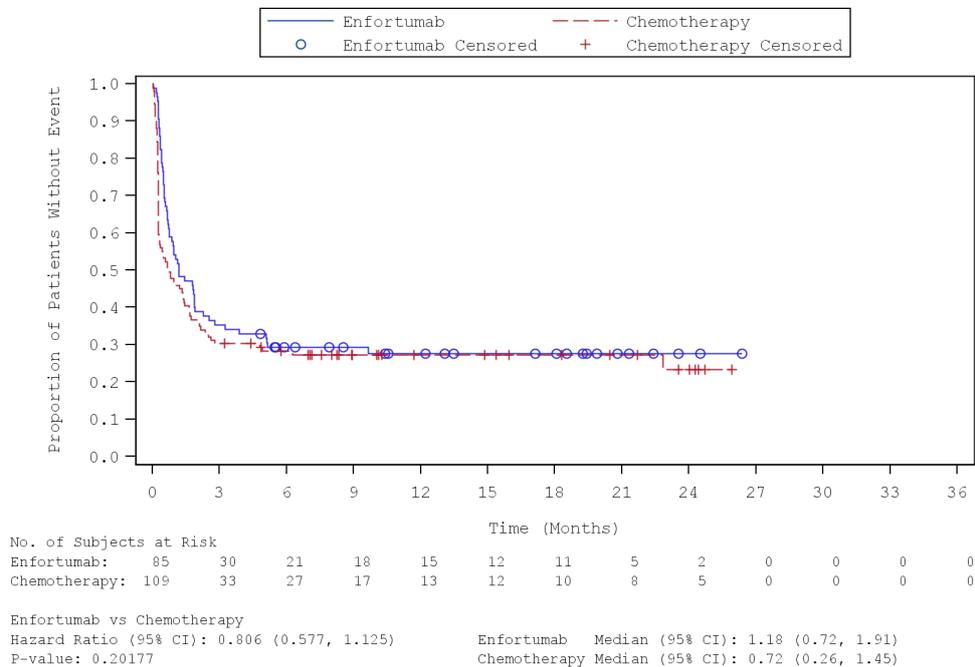


Abbildung 360: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (83)

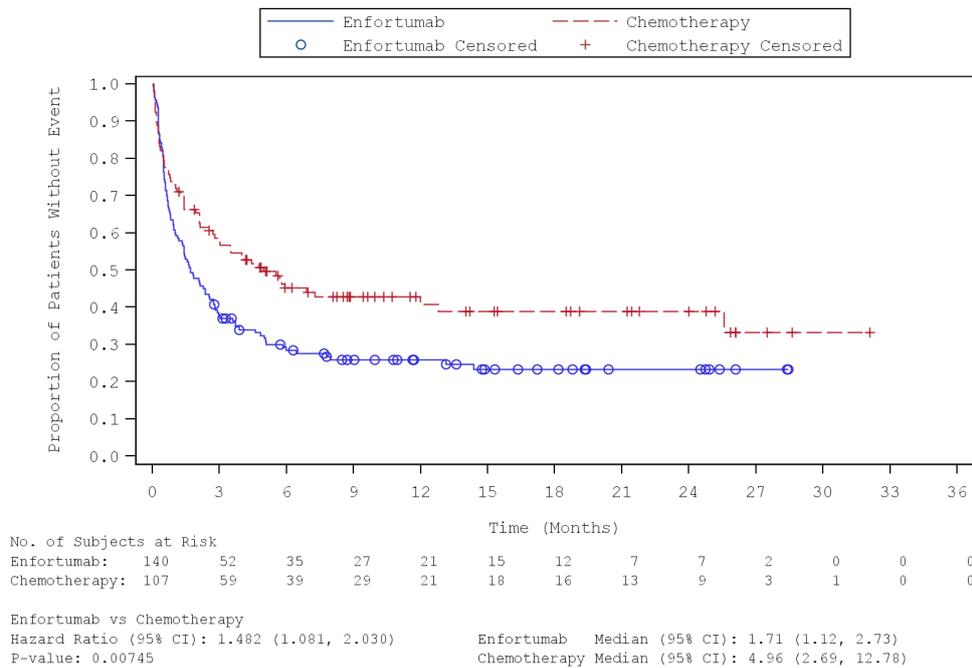


Abbildung 361: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (83)

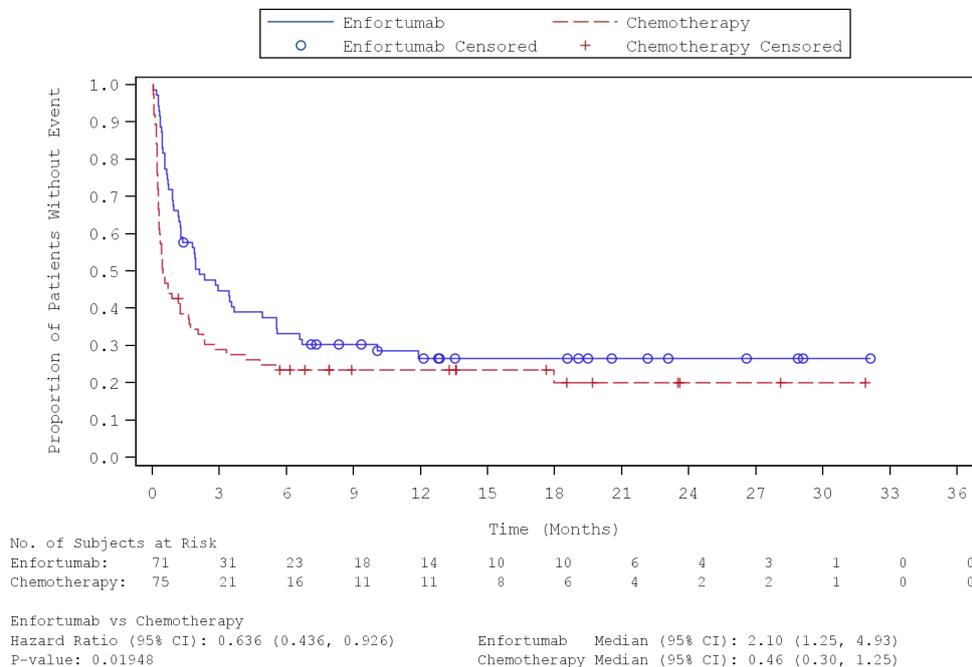


Abbildung 362: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (83)

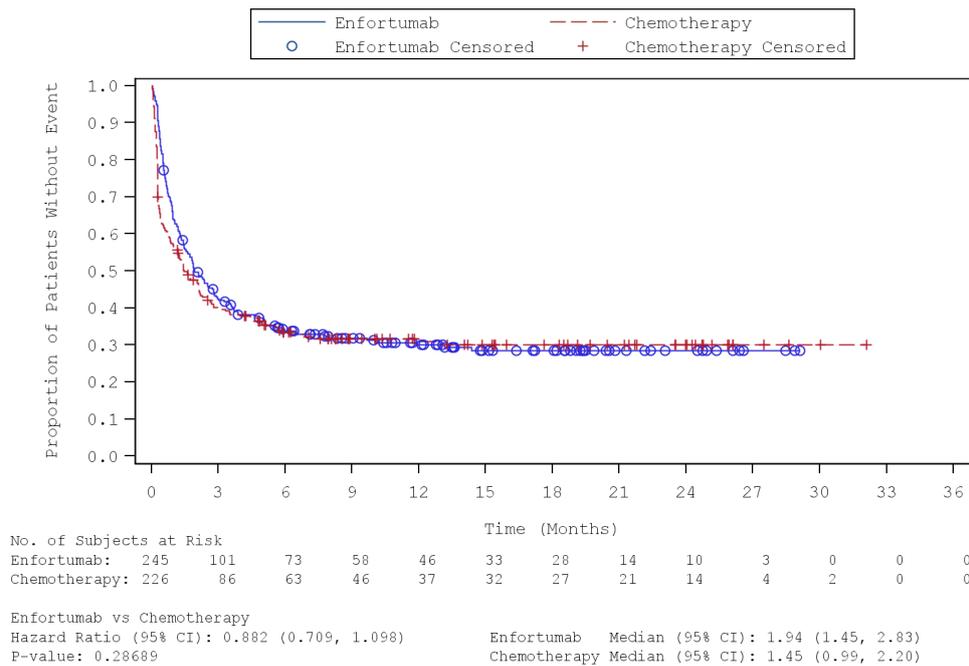


Abbildung 363: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (84)

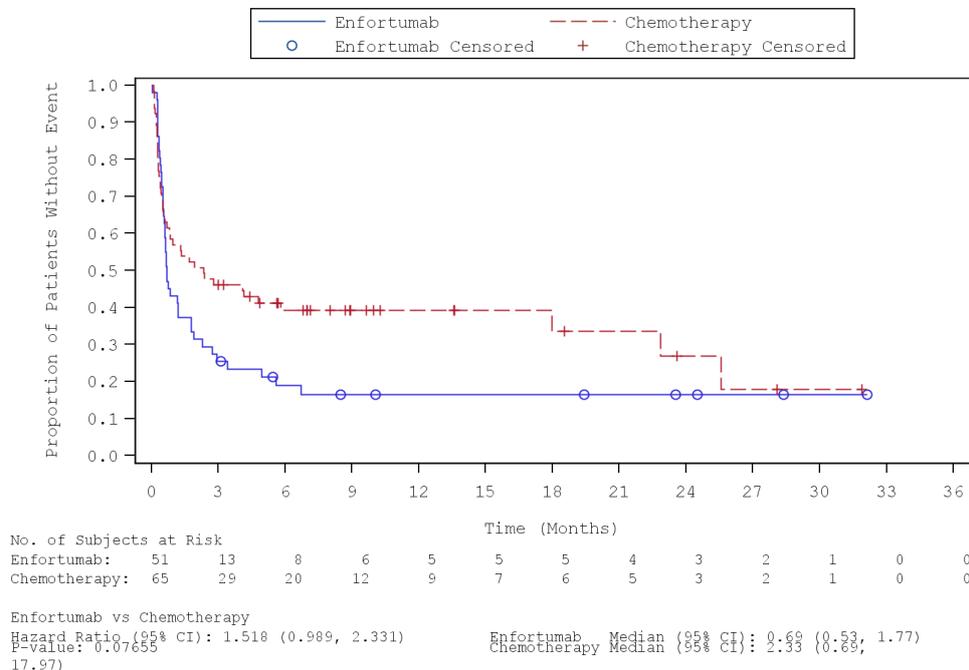


Abbildung 364: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (>= 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (84)

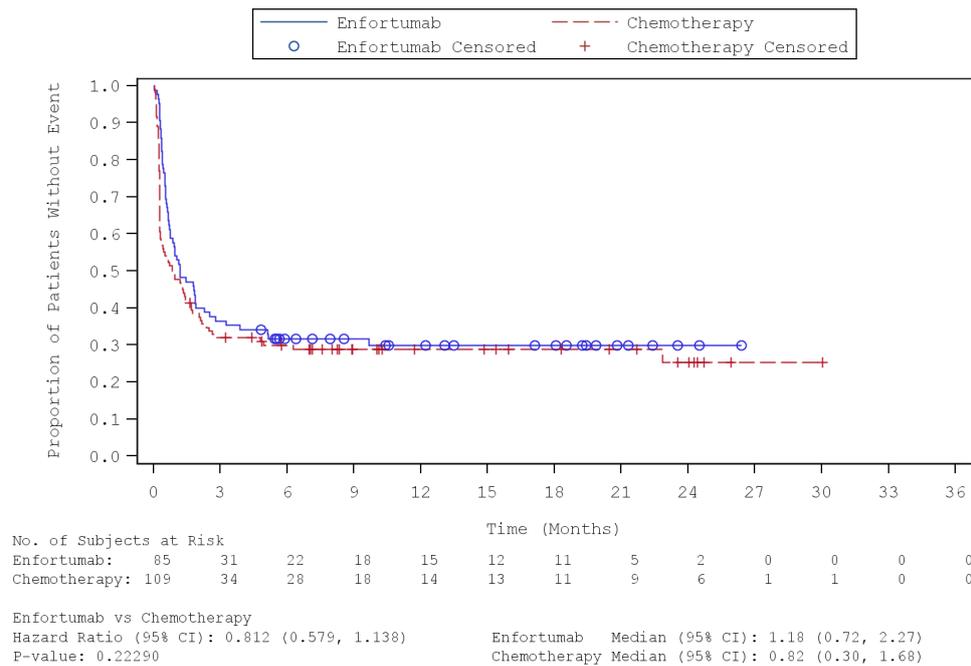


Abbildung 365: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (84)

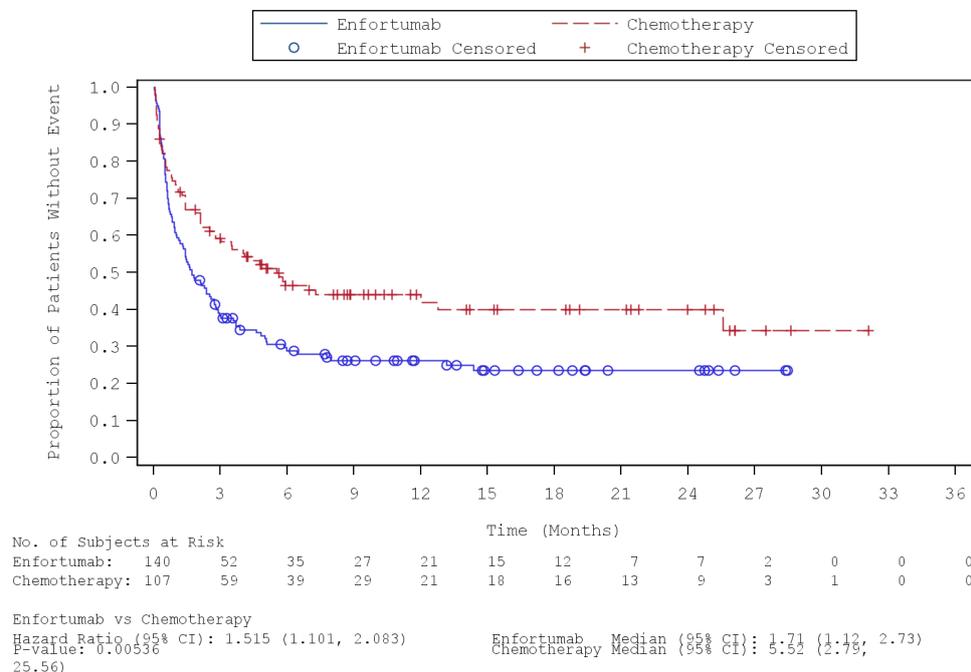


Abbildung 366: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (84)

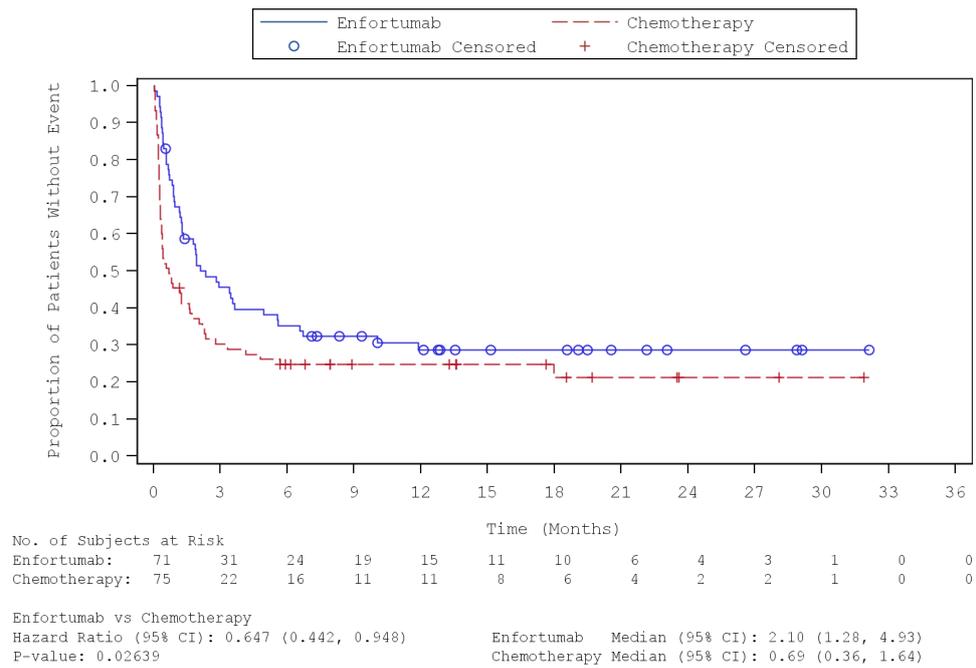


Abbildung 367: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (84)

Tabelle 4-164: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>					
<i>Alter 1</i>					
< 65 Jahre	15/106 (14,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/103 (18,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,70 [0,35; 1,37] p = 0,3002
$\geq 65$ Jahre	17/190 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	51/188 (27,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,29 [0,17; 0,50] p < 0,0001
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0466</b>
<i>Primäre Tumorlokalisation</i>					
oberer Trakt	16/96 (16,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/102 (21,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,37; 1,35] p = 0,2939
andere	16/200 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	48/189 (25,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,27 [0,16; 0,48] p < 0,0001
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0294</b>
Quelle: (77)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

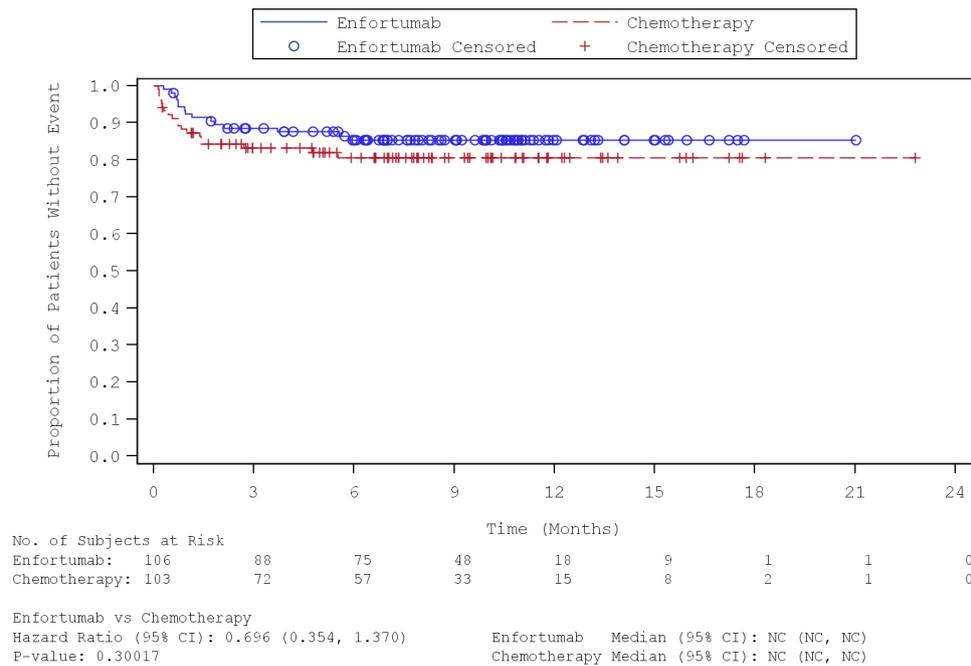


Abbildung 368: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (81)

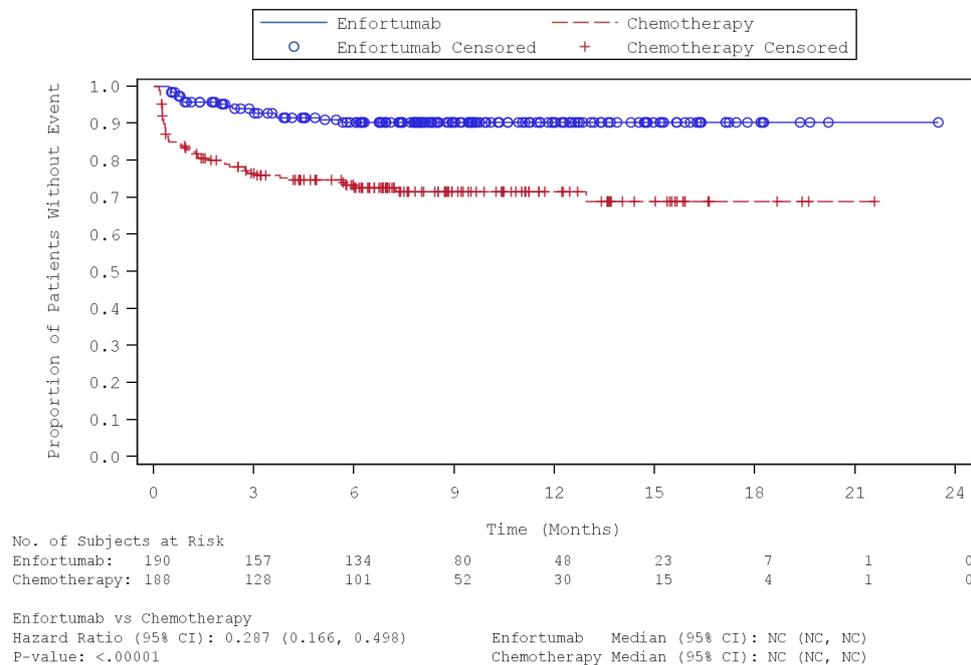


Abbildung 369: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (>= 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (81)

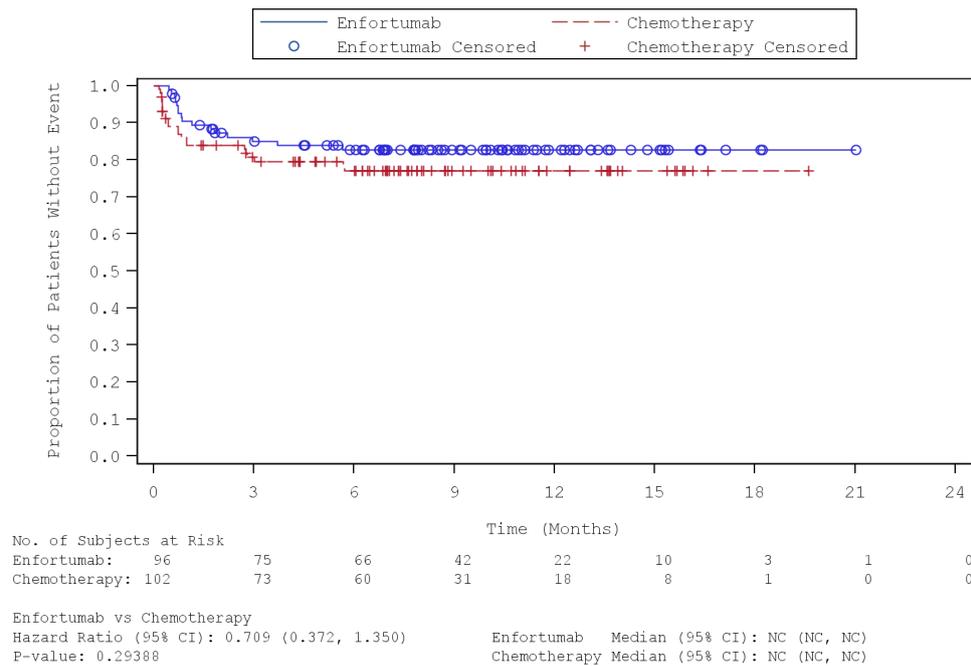


Abbildung 370: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisation (oberer Trakt)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (81)

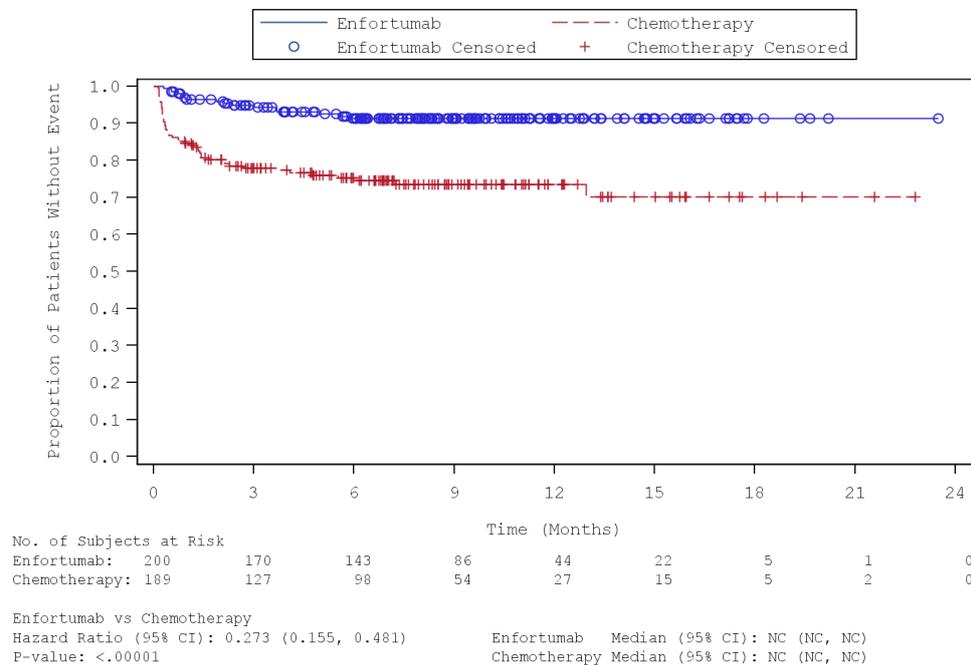


Abbildung 371: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisation (andere)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (81)

Tabelle 4-165: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>					
<i>Alter 1</i>					
< 65 Jahre	15/106 (14,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/103 (18,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,69 [0,35; 1,36] p = 0,3002
$\geq 65$ Jahre	17/190 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	52/188 (27,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,28 [0,16; 0,49] p < 0,0001
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0421</b>
<i>Primäre Tumorlokalisierung</i>					
oberer Trakt	16/96 (16,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/102 (21,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,37; 1,34] p = 0,2939
andere	16/200 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	49/189 (25,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,27 [0,15; 0,47] p < 0,0001
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0260</b>
Quelle: (79)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

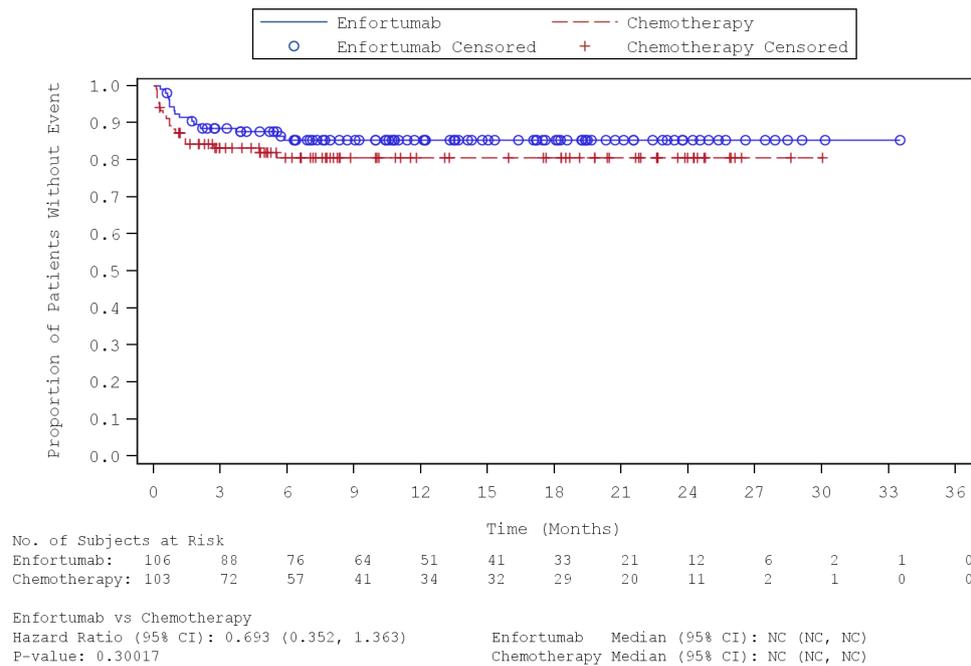


Abbildung 372: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (83)

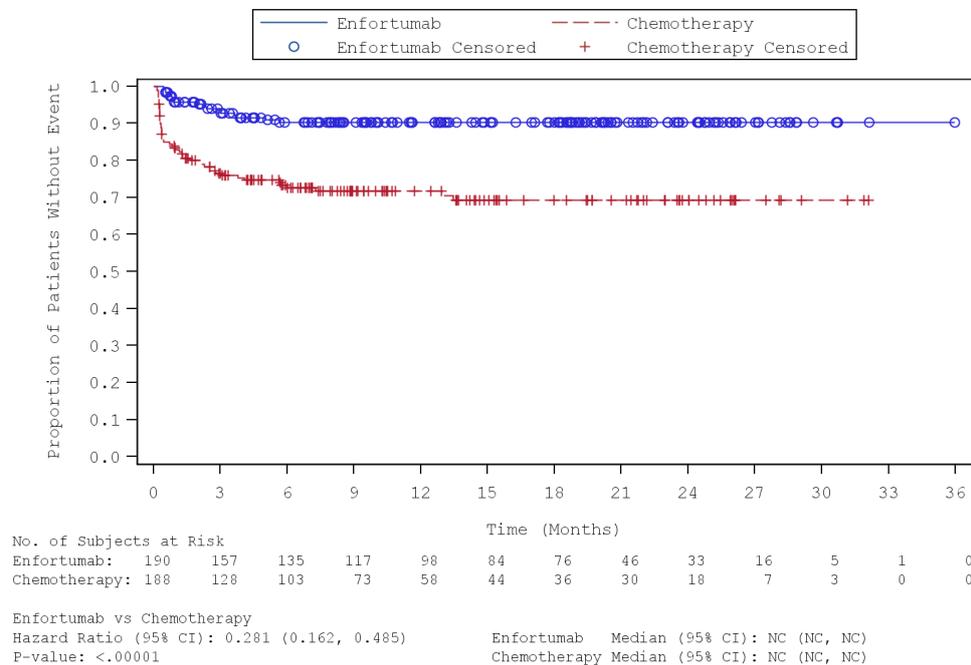


Abbildung 373: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (83)

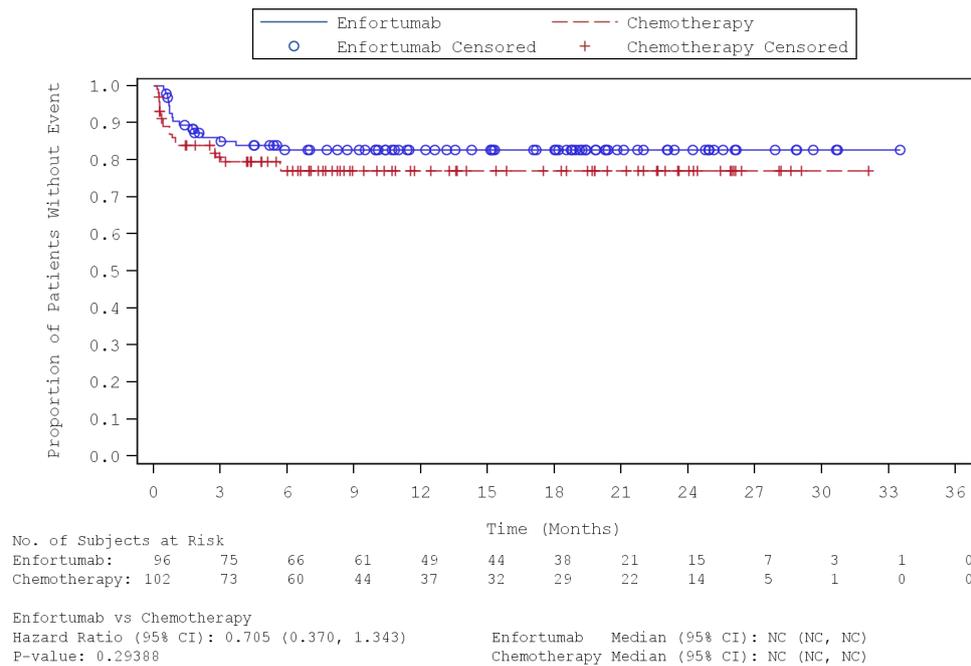


Abbildung 374: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisation (oberer Trakt)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (83)

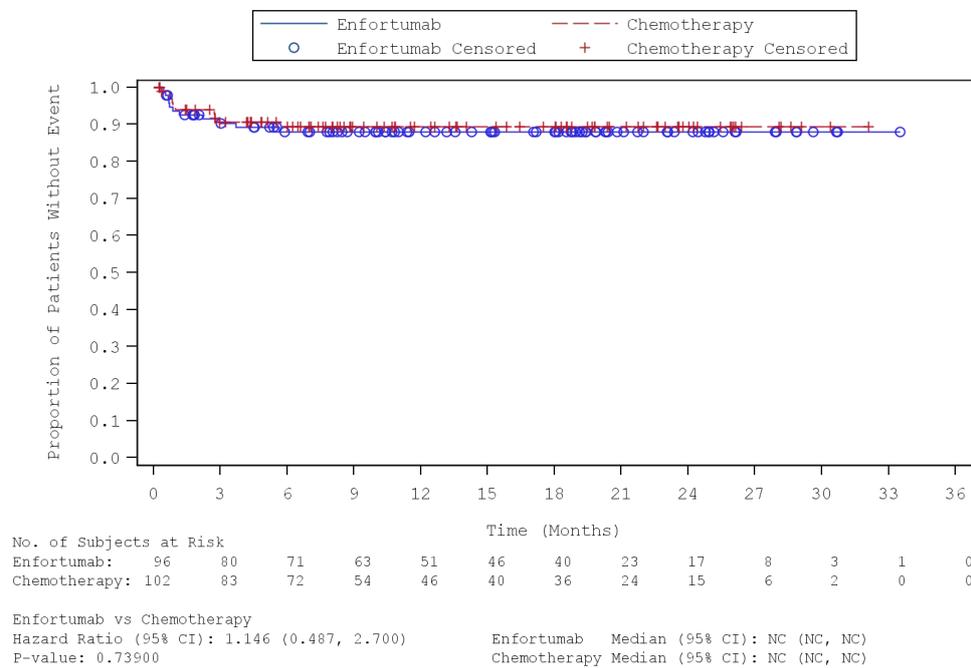


Abbildung 375: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisation (andere)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (83)

Tabelle 4-166: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Anämie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) - Anämie (PT)</b>					
<i>Primäre Tumorlokalisation</i>					
oberer Trakt	11/96 (11,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/102 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,15 [0,49; 2,71] p = 0,7390
andere	8/200 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	25/189 (13,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,28 [0,13; 0,61] p = 0,0006
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0169</b>
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	2/85 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/109 (19,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,11 [0,03; 0,46] p = 0,0003
Paclitaxel	15/140 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/107 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,54; 2,82] p = 0,6318
Vinflunin	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/75 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,41 [0,08; 2,13] p = 0,2773
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0140</b>
Quelle: (77)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

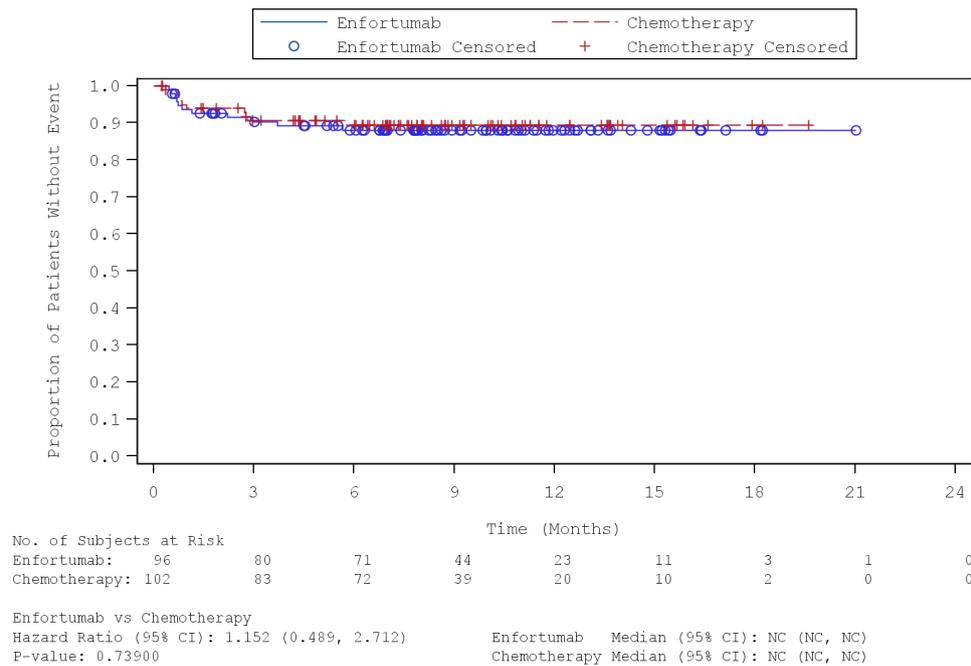


Abbildung 376: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisation (oberer Trakt)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (81)

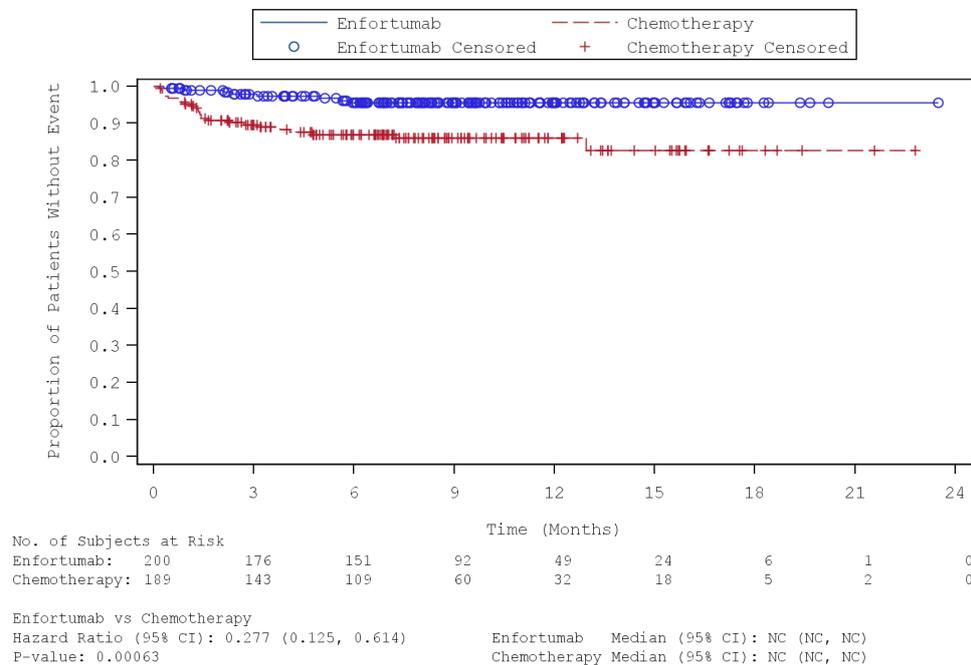


Abbildung 377: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisation (andere)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (81)

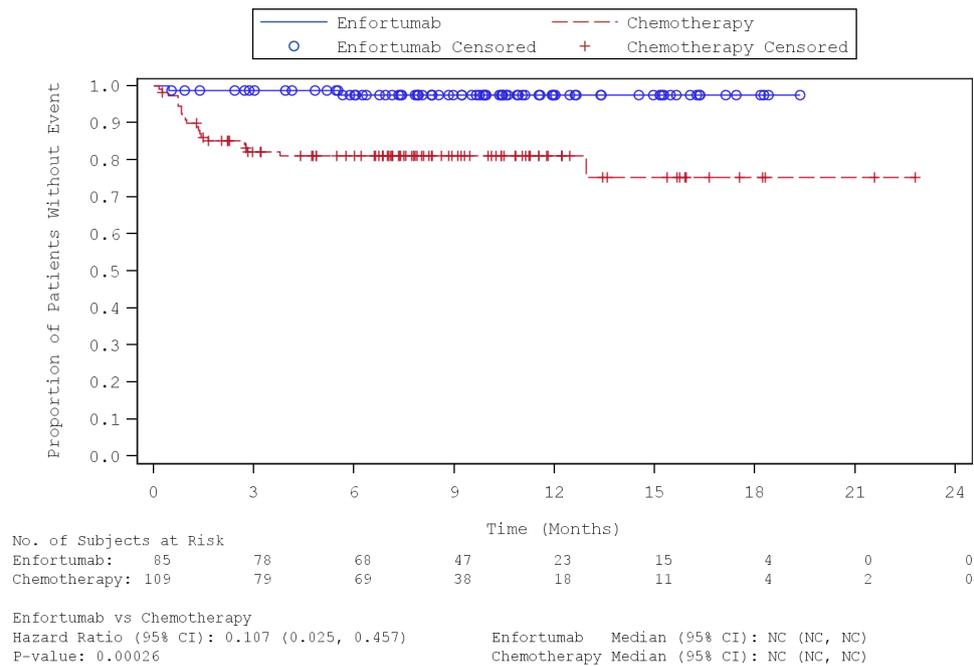


Abbildung 378: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (81)

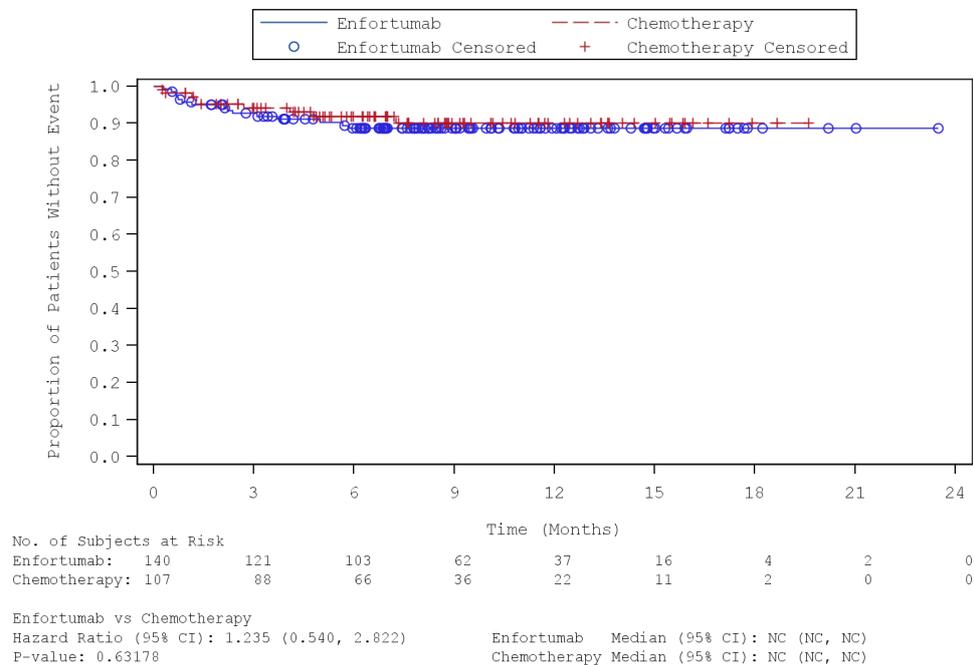


Abbildung 379: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (81)

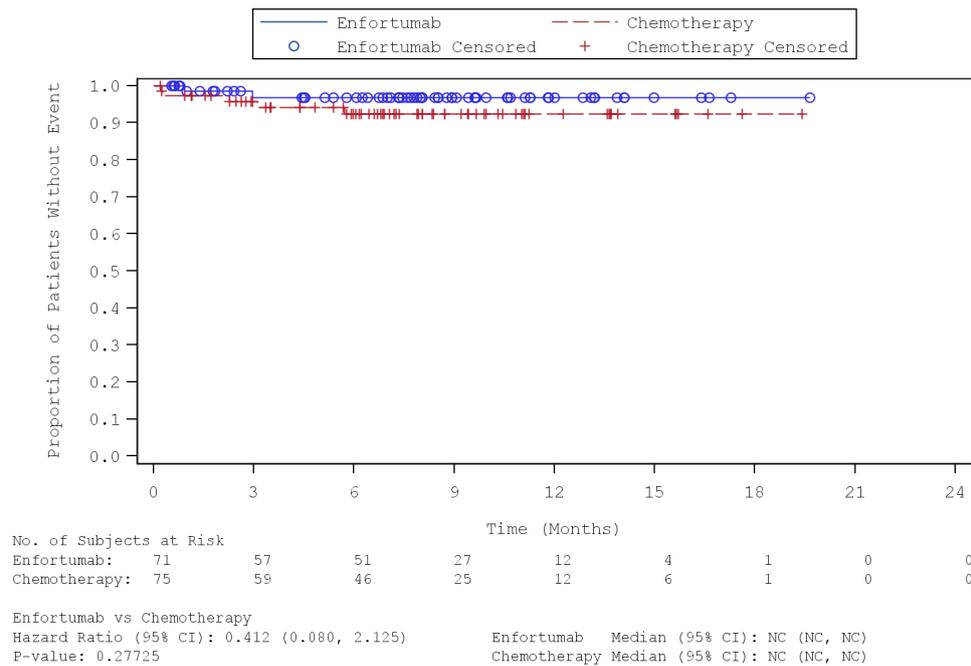


Abbildung 380: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (81)

Tabelle 4-167: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Anämie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) - Anämie (PT)</b>					
<i>Primäre Tumorlokalisation</i>					
oberer Trakt	11/96 (11,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/102 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,15 [0,49; 2,70] p = 0,7390
andere	8/200 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	26/189 (13,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,27 [0,12; 0,59] p = 0,0003
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0138</b>
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	2/85 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/109 (19,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,11 [0,03; 0,46] p = 0,0003
Paclitaxel	15/140 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/107 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,54; 2,81] p = 0,6288
Vinflunin	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/75 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,34 [0,07; 1,69] p = 0,1633
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0122</b>
Quelle: (79)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

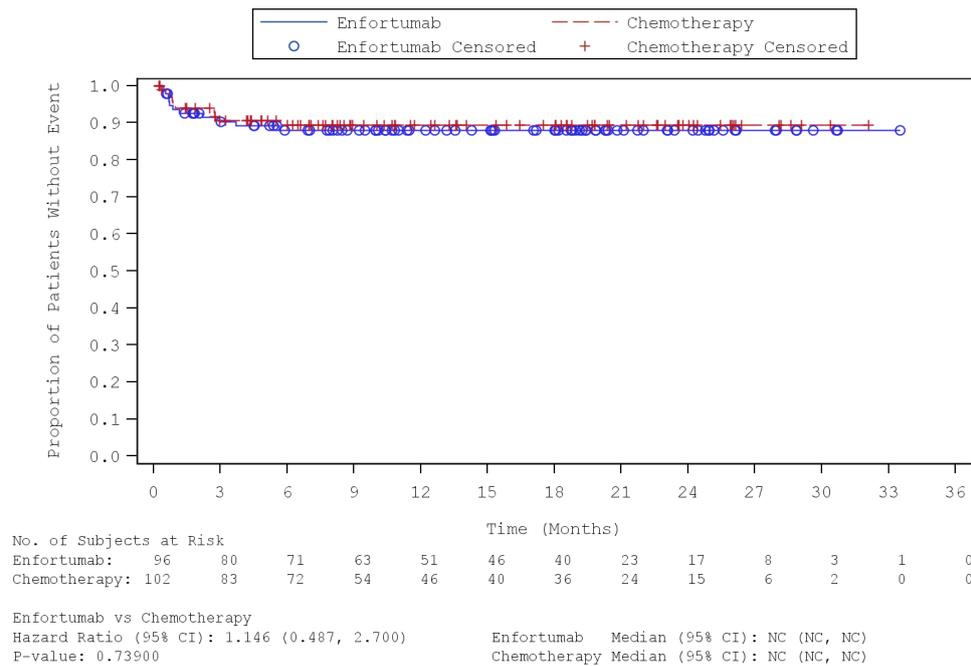


Abbildung 381: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisation (oberer Trakt)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (83)

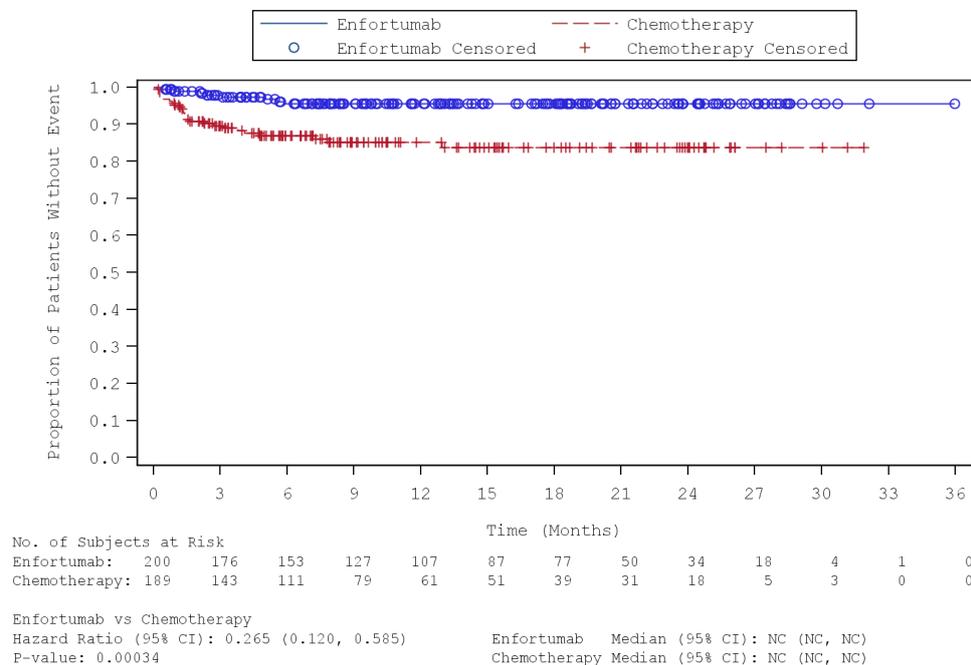


Abbildung 382: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisation (andere)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (83)

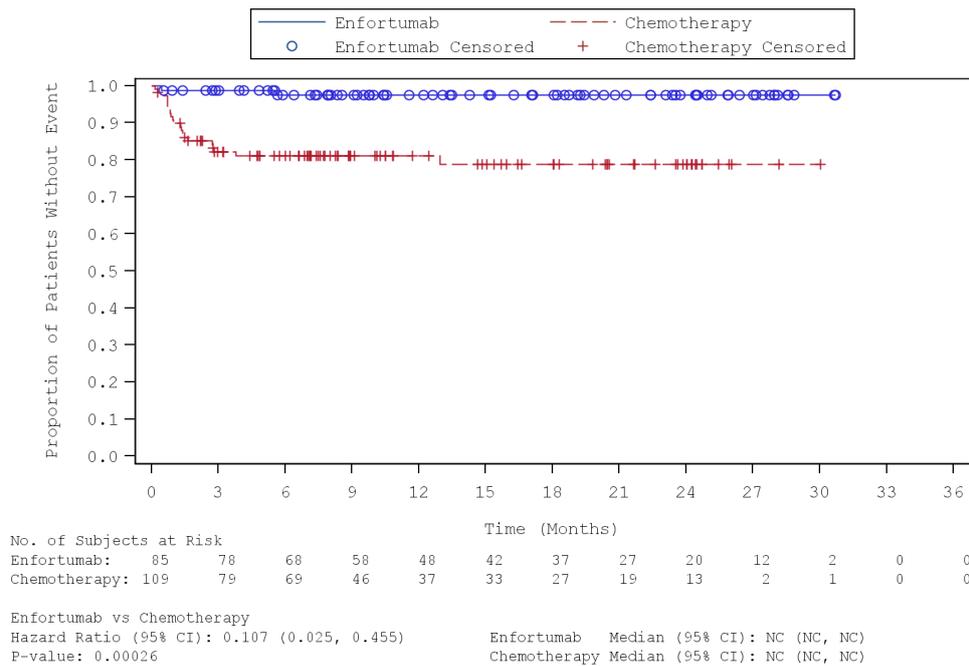


Abbildung 383: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (83)

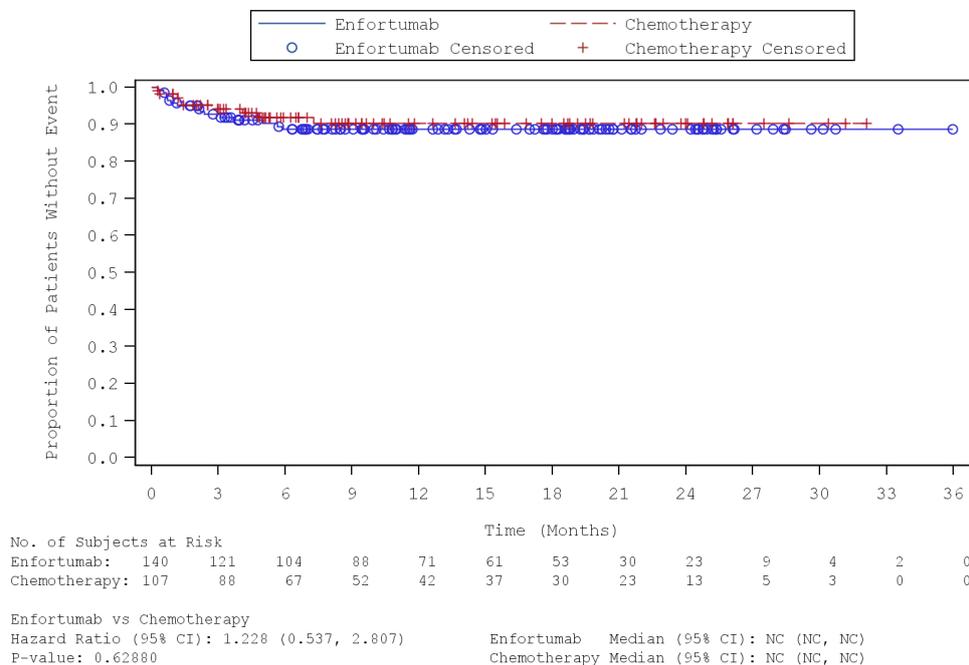


Abbildung 384: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (83)

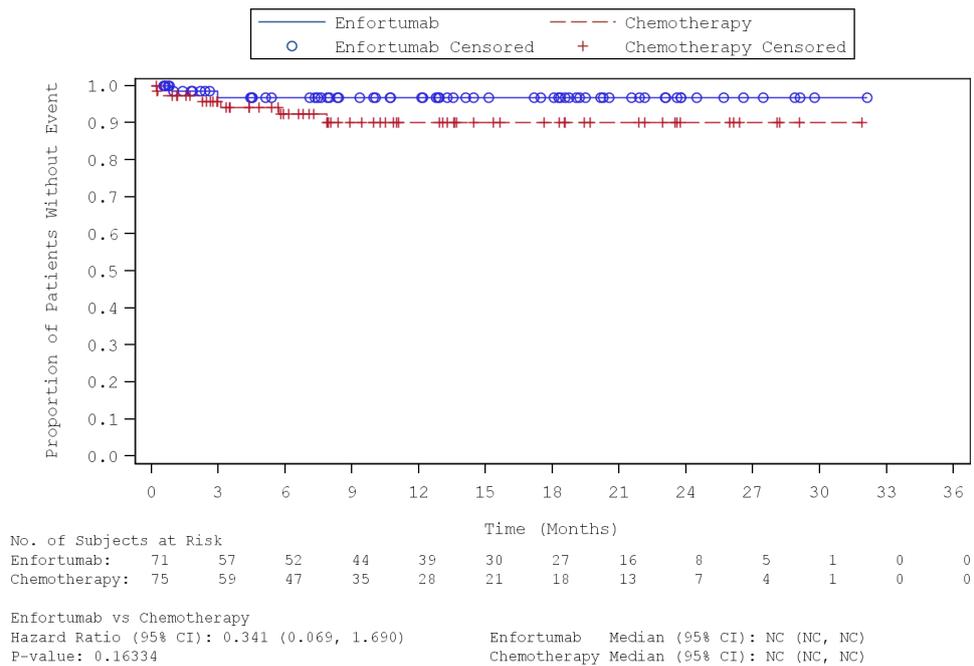


Abbildung 385: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (83)

Tabelle 4-168: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) - Febrile Neutropenie (PT)</b>					
<b>Geschlecht</b>					
männlich	2/234 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/219 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,12 [0,03; 0,52] p = 0,0007
weiblich	2/62 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/72 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,36 [0,21; 26,05] p = 0,4467
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0372</b>
Quelle: (77)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

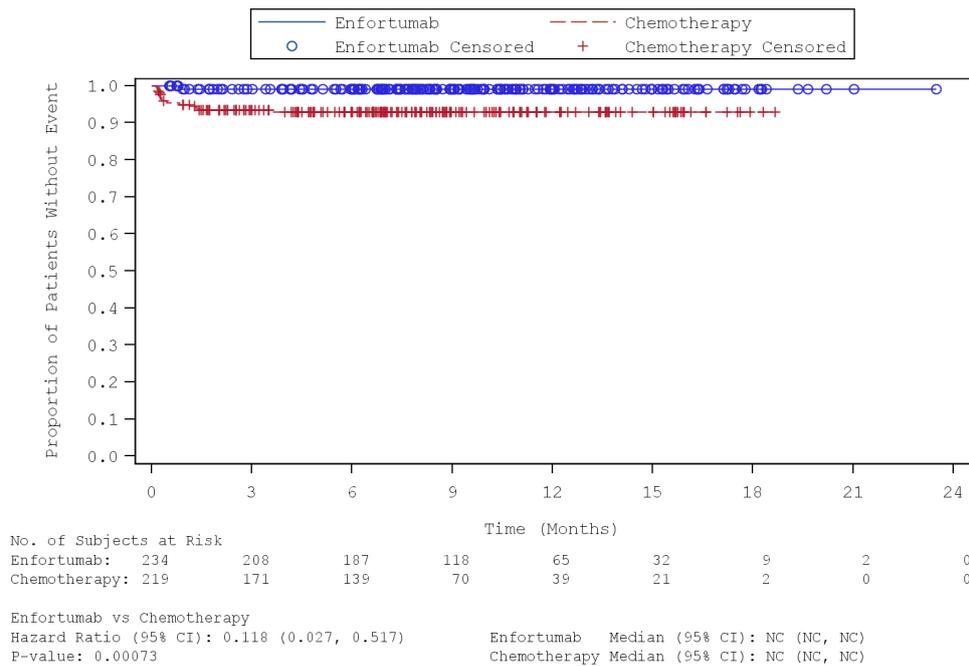


Abbildung 386: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (81)

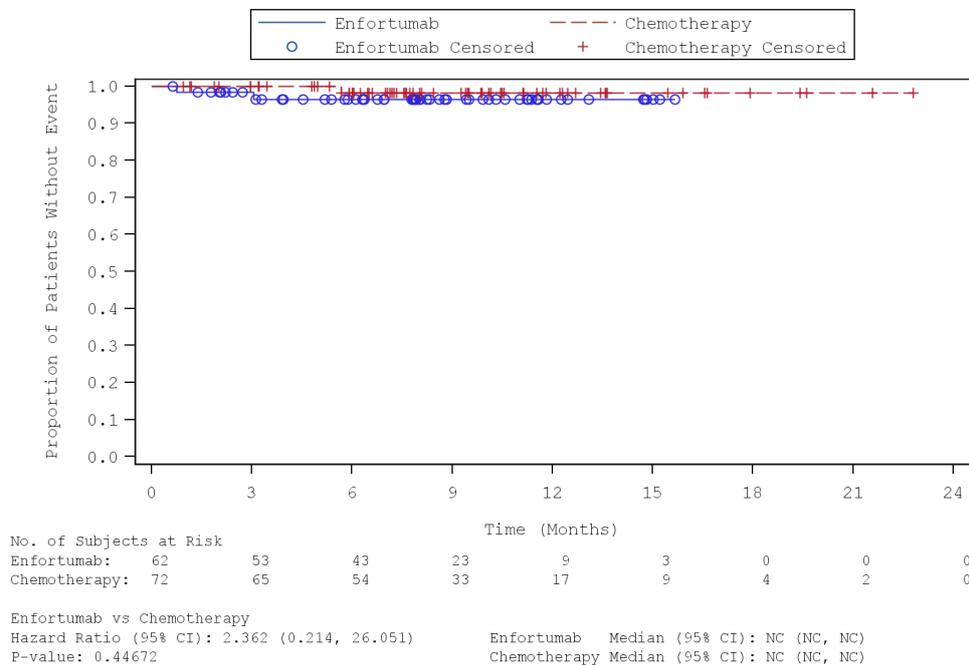


Abbildung 387: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (81)

Tabelle 4-169: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) - Febrile Neutropenie (PT)</b>					
<b>Geschlecht</b>					
männlich	2/234 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/219 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,12 [0,03; 0,52] p = 0,0007
weiblich	2/62 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/72 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,36 [0,21; 26,05] p = 0,4467
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0372</b>
Quelle: (79)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

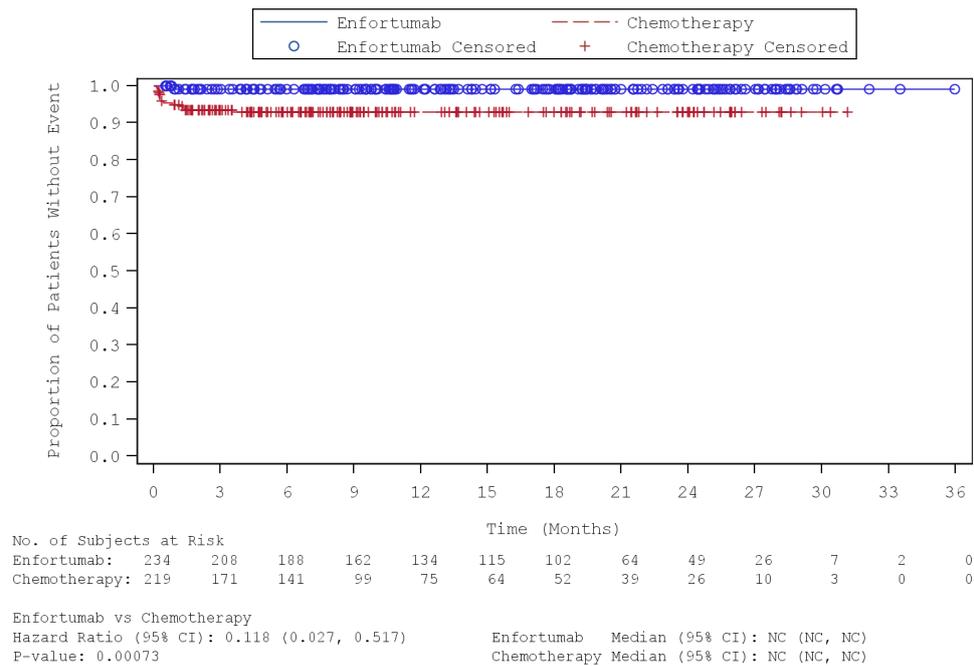


Abbildung 388: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (83)

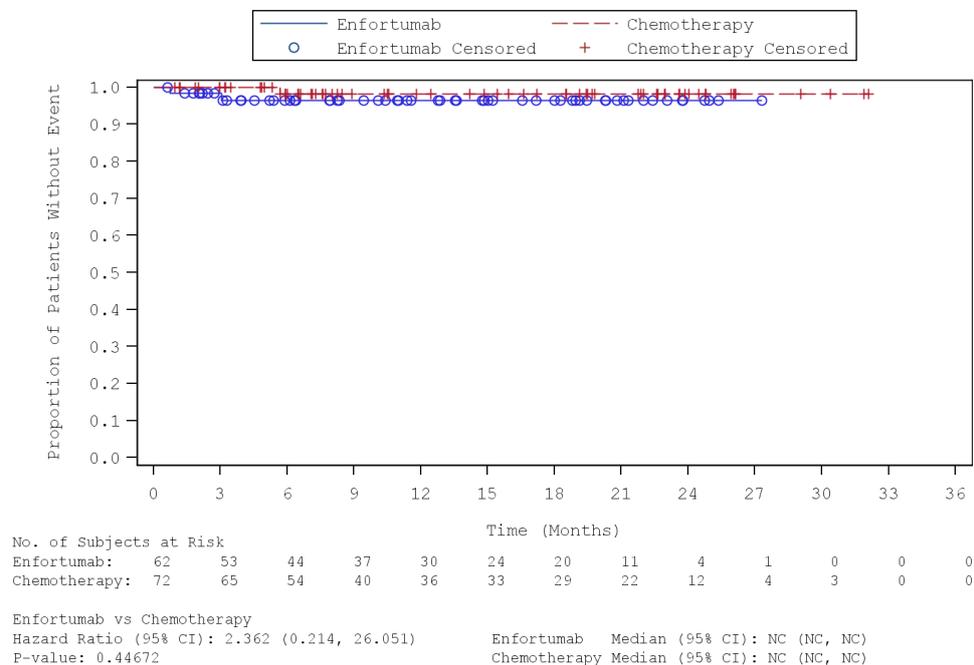


Abbildung 389: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (83)

Tabelle 4-170: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>					
<i>Alter 2</i>					
< 75 Jahre	40/245 (16,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	30/226 (13,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,20 [1,75, 1,92] p = 0,4574
$\geq 75$ Jahre	12/51 (23,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/65 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,78 [1,63; 20,49] p = 0,0019
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0223</b>
Quelle: (77)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

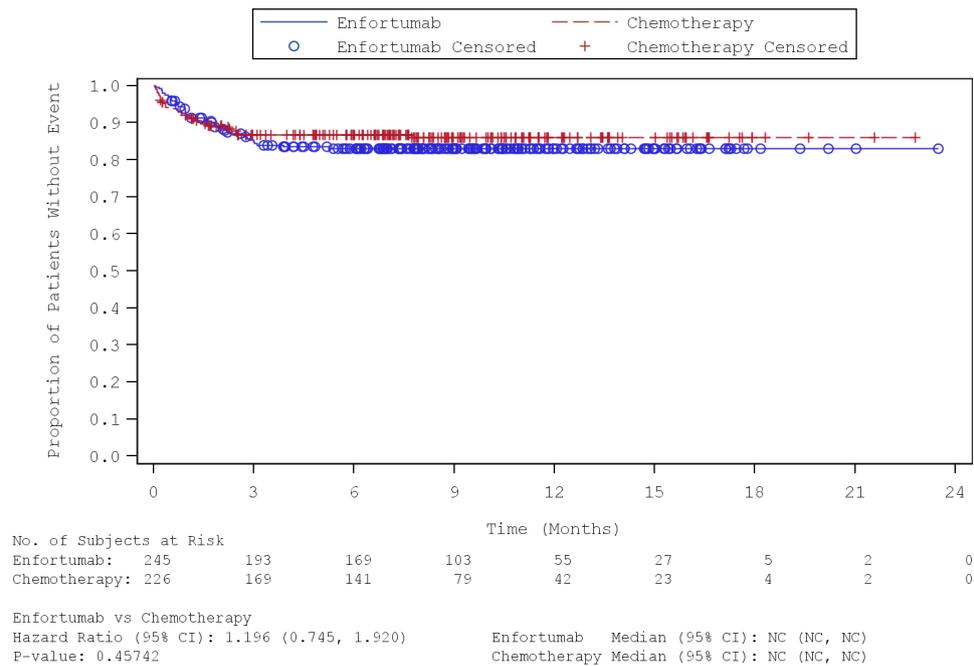


Abbildung 390: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (81)

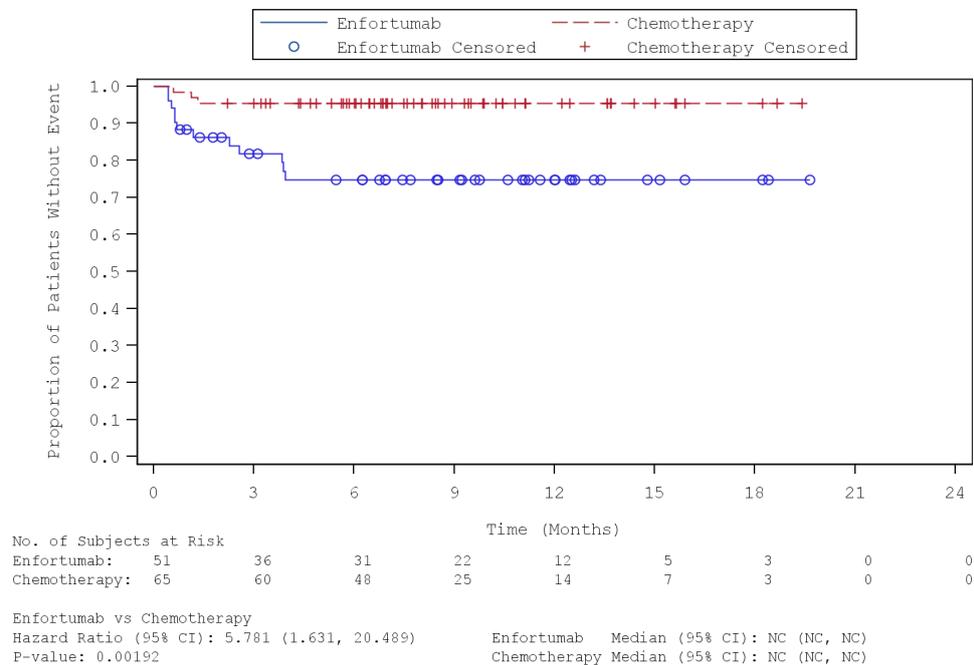


Abbildung 391: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (>= 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (81)

Tabelle 4-171: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE – Untersuchungen (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Untersuchungen (SOC)</b>					
<i>Lebermetastasen</i>					
ja	16/92 (17,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/87 (13,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,58; 2,57] p = 0,6180
nein	30/204 (14,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	52/204 (25,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,51 [0,32; 0,80] p = 0,0028
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0493</b>
<i>Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien</i>					
1–2 Linien	35/259 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	58/255 (22,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,53 [0,35; 0,81] p = 0,0027
$\geq 3$ Linien	11/37 (29,7)	n. e. [6,83; n. e.]	6/36 (16,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,76 [0,65; 4,77] p = 0,2757
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0292</b>
Quelle: (79)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

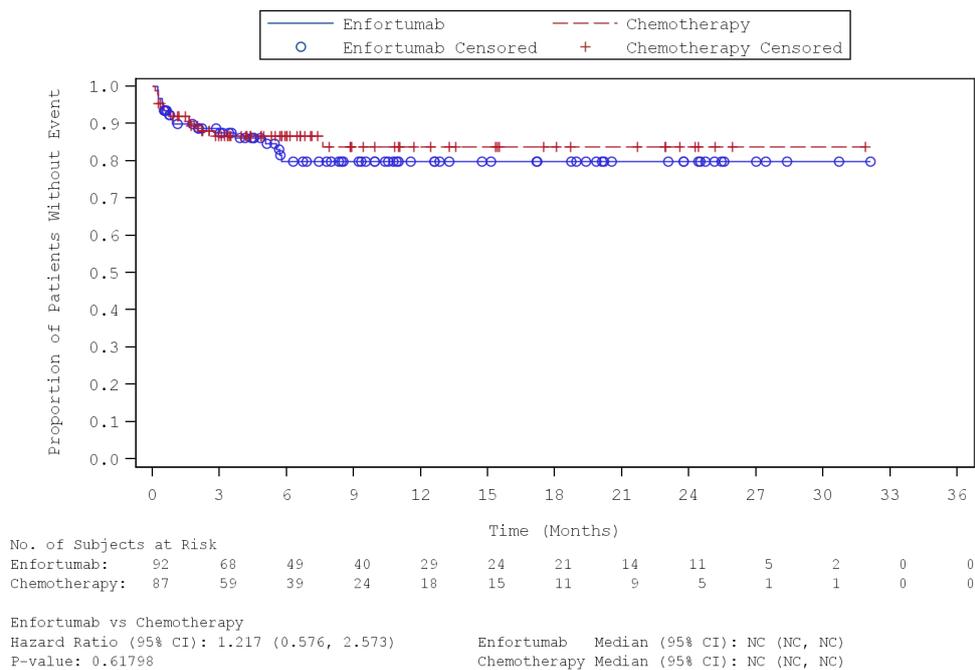


Abbildung 392: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (Ja)“ für den Endpunkt „Schwere UE - Untersuchungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (83)

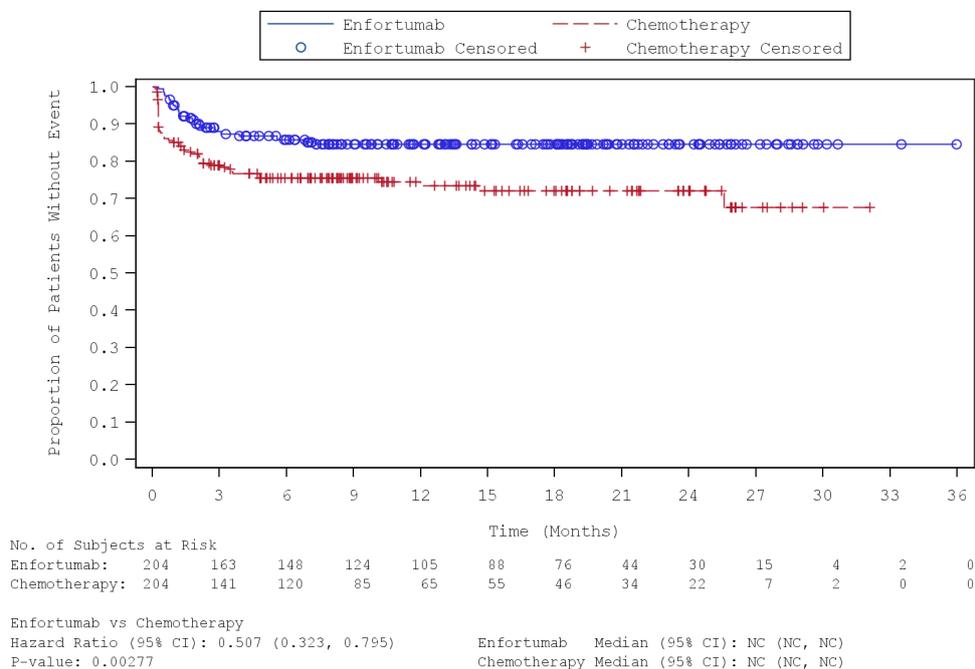


Abbildung 393: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (Nein)“ für den Endpunkt „Schwere UE - Untersuchungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (83)

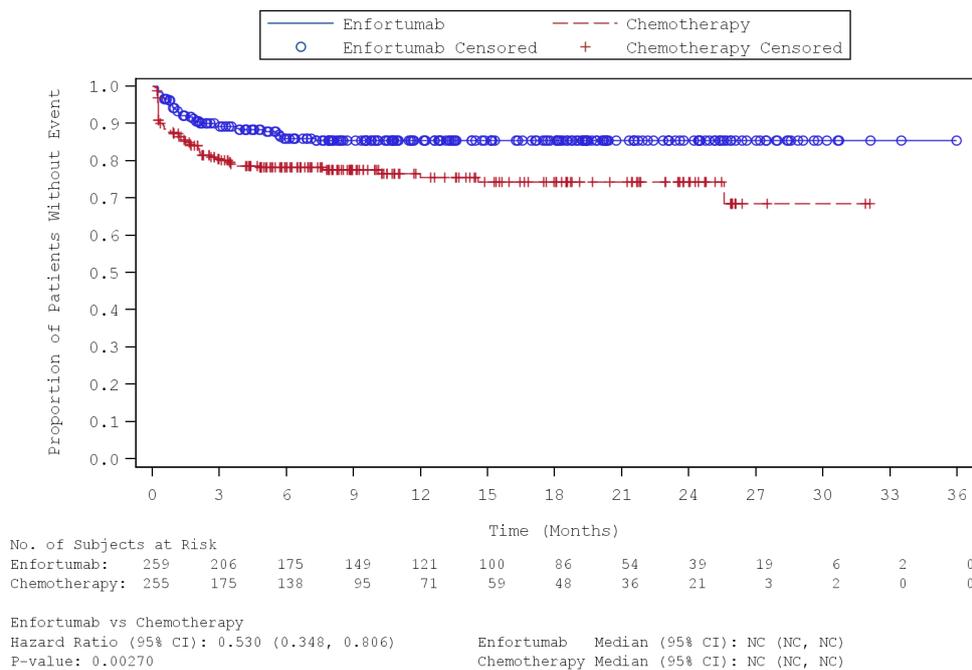


Abbildung 394: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (1–2 Linien)“ für den Endpunkt „Schwere UE - Untersuchungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (83)

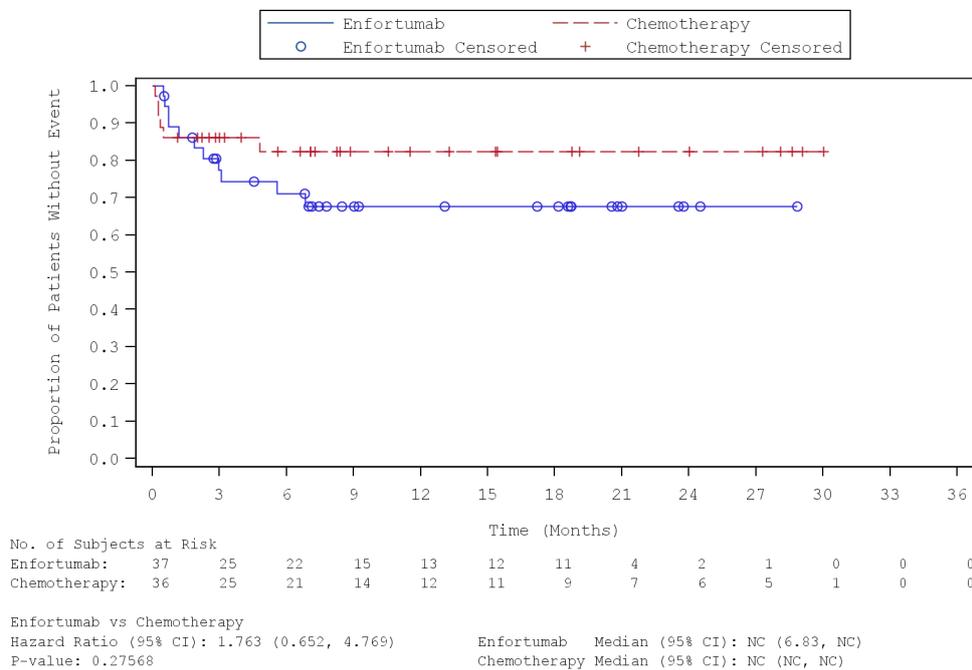


Abbildung 395: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien (≥ 3 Linien)“ für den Endpunkt „Schwere UE - Untersuchungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (83)

Tabelle 4-172: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE – Untersuchungen (SOC) - Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Untersuchungen (SOC) - Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</b>					
<i>ECOG PS</i>					
0	9/120 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/119 (24,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,27 [0,13; 0,56] p = 0,0003
1	12/176 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/172 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,37; 1,72] p = 0,5228
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0470</b>
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	6/85 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	28/109 (25,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,22 [0,09; 0,54] p = 0,0004
Paclitaxel	14/140 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/107 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,04 [0,46; 2,34] p = 0,9491
Vinflunin	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/75 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,21 [0,02; 1,78] p = 0,1073
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0300</b>
Quelle: (77)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

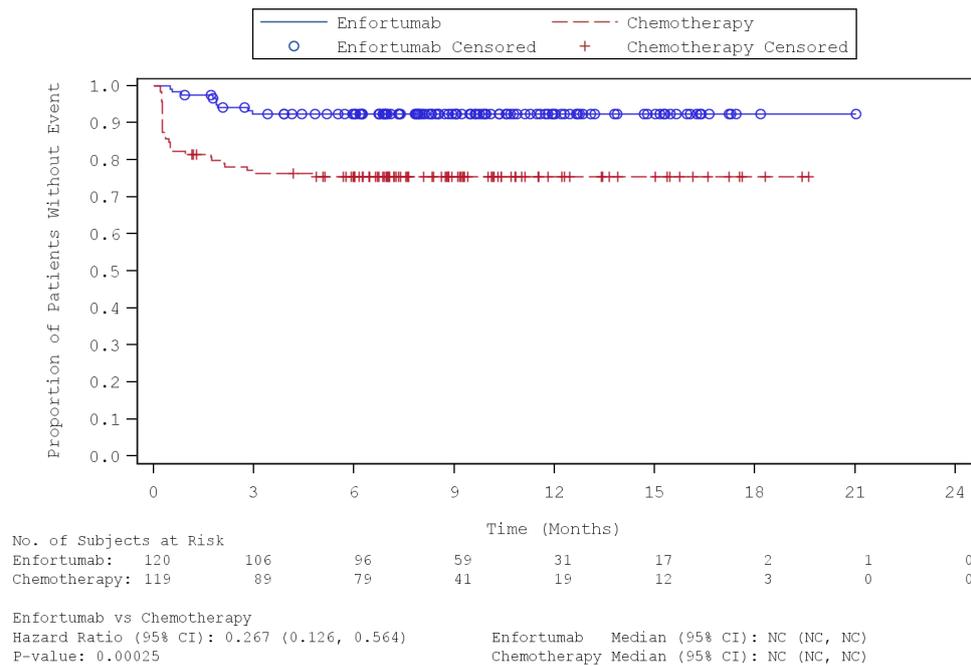


Abbildung 396: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „Schwere UE - Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (81)

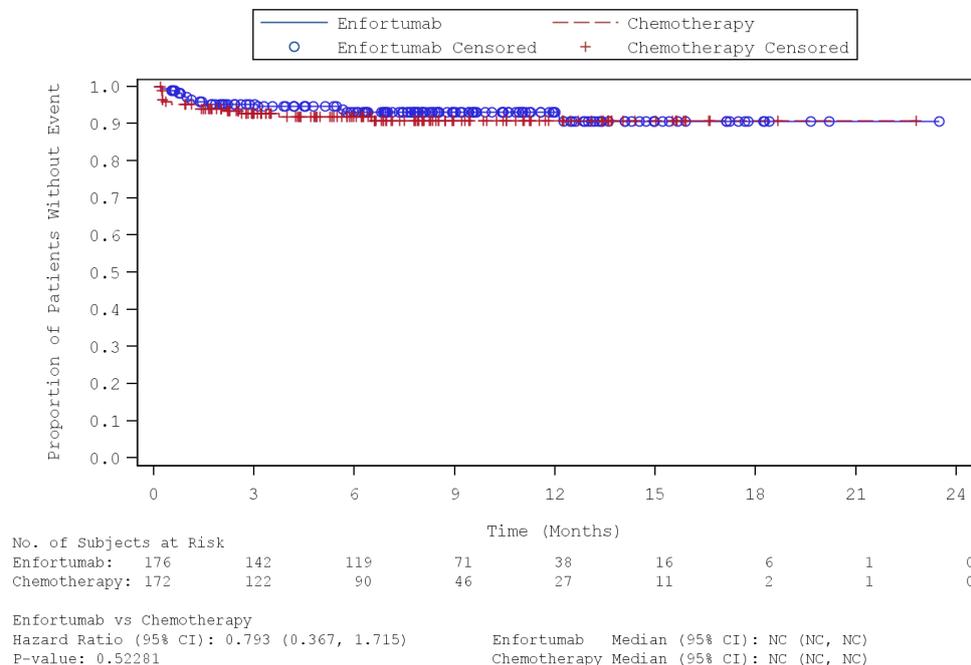


Abbildung 397: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „Schwere UE - Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (81)

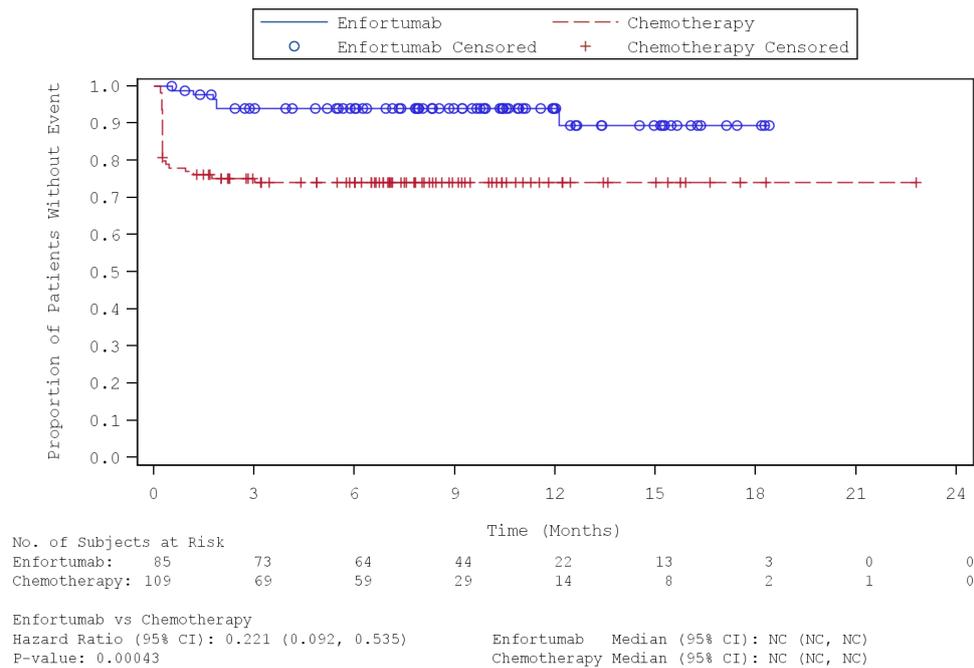


Abbildung 398: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (81)

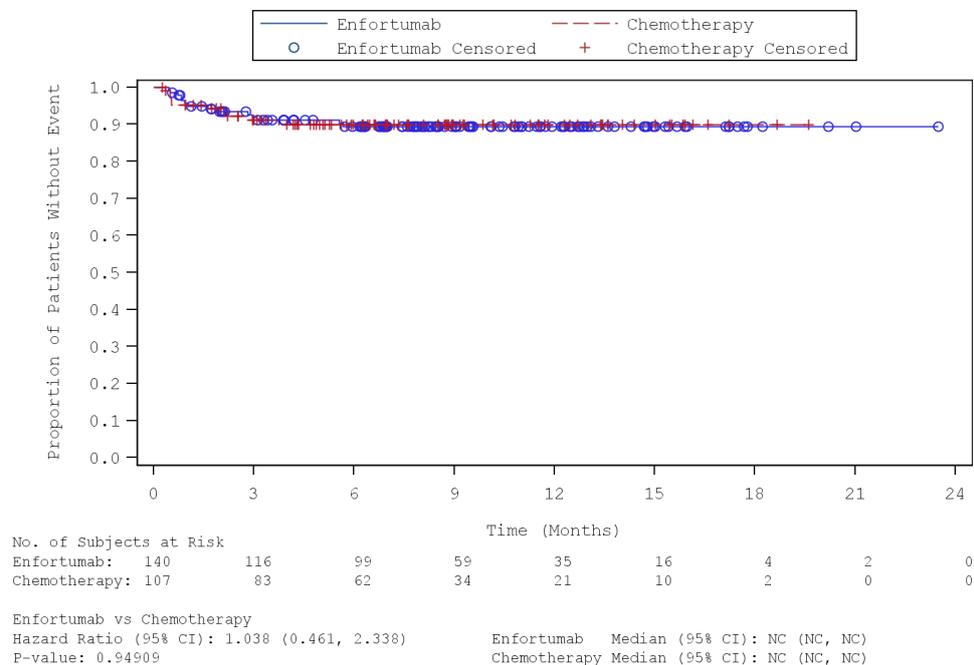


Abbildung 399: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (81)

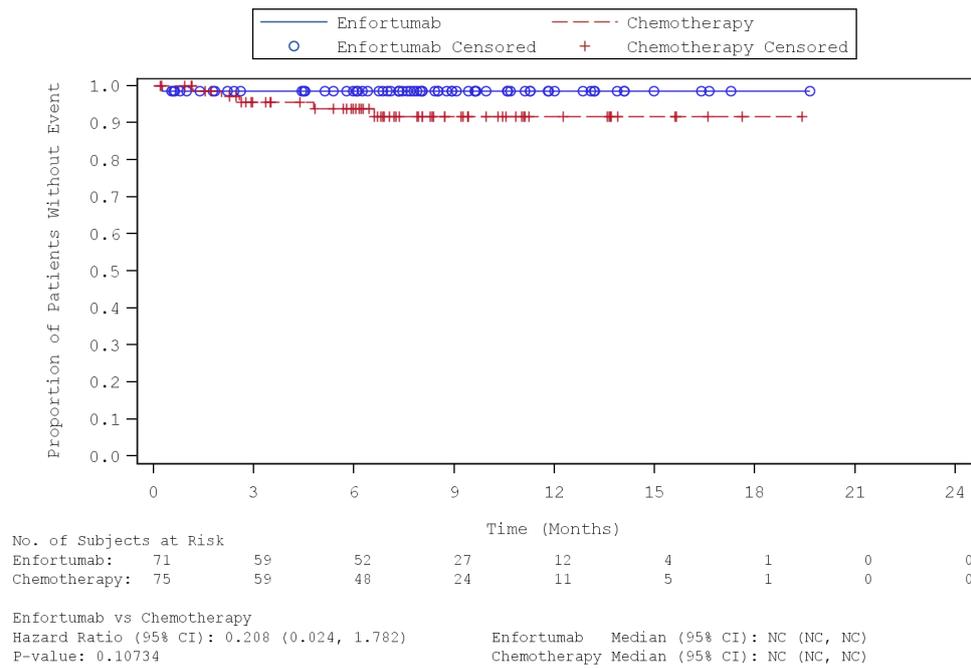


Abbildung 400: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (81)

Tabelle 4-173: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE – Untersuchungen (SOC) - Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Untersuchungen (SOC) - Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</b>					
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	6/85 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/109 (26,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,21 [0,09; 0,51] p = 0,0002
Paclitaxel	14/140 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/107 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,43; 2,07] p = 0,8501
Vinflunin	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/75 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,21 [0,02; 1,76] p = 0,1087
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0344</b>
Quelle: (79) 2. Datenschnitt: 30.07.2021 a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test. b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion. Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

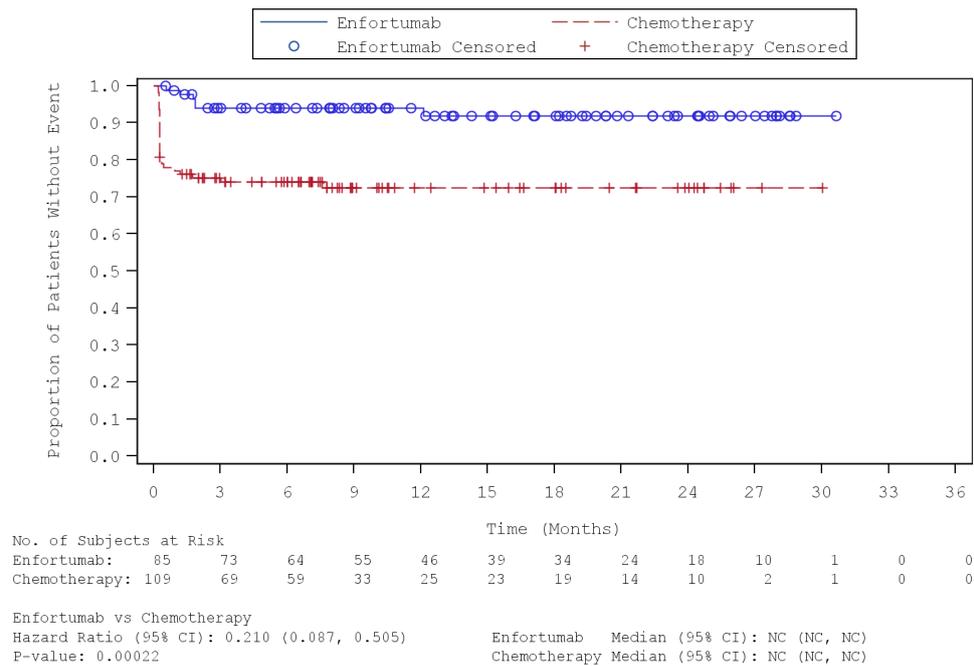


Abbildung 401: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (83)

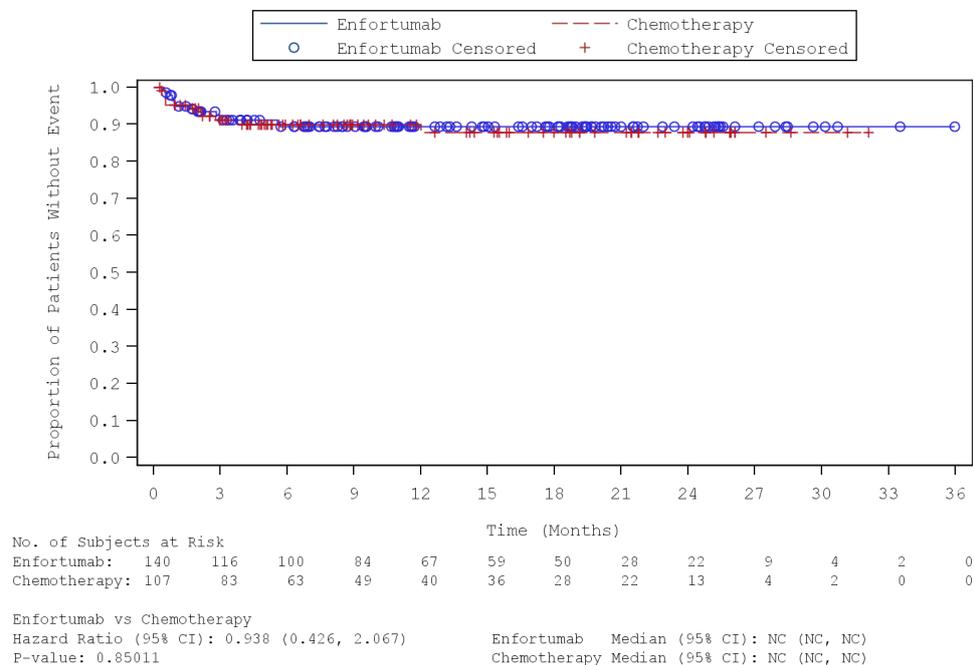


Abbildung 402: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (83)

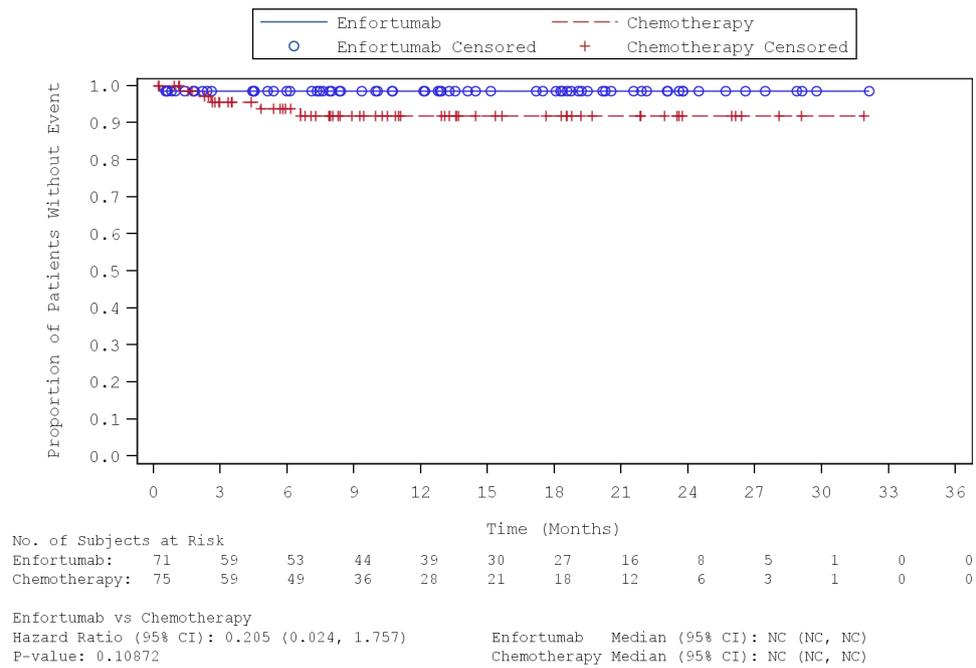


Abbildung 403: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (83)

Tabelle 4-174: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>					
<b>Geschlecht</b>					
männlich	42/234 (17,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/219 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	20,77 [5,03; 85,82] p < 0,0001
weiblich	9/62 (14,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/72 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,85 [0,88; 9,27] p = 0,0414
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0349</b>
Quelle: (79) 2. Datenschnitt: 30.07.2021 a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test. b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion. Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

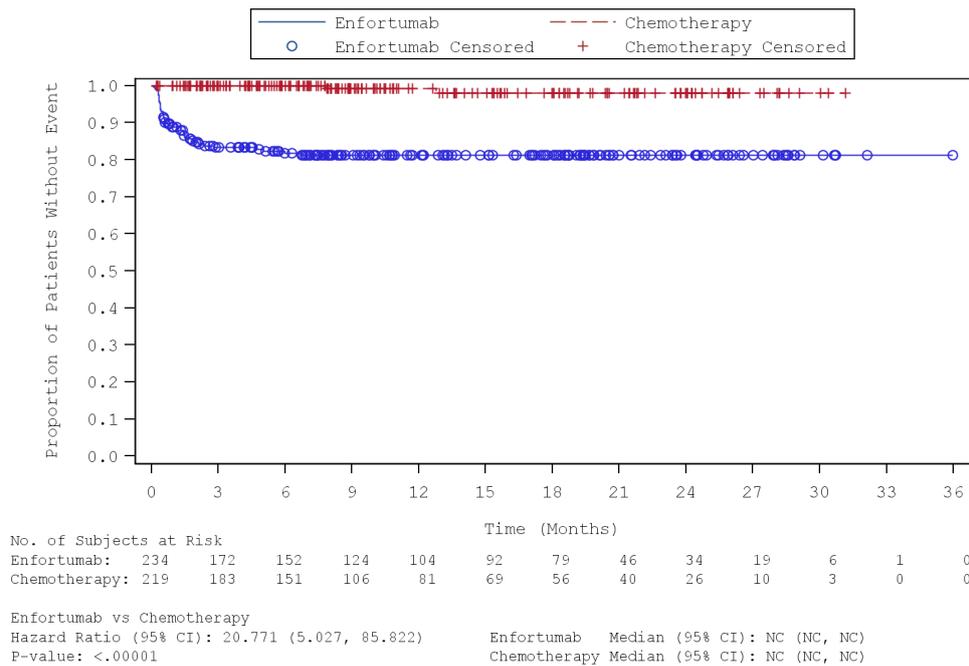


Abbildung 404: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (83)

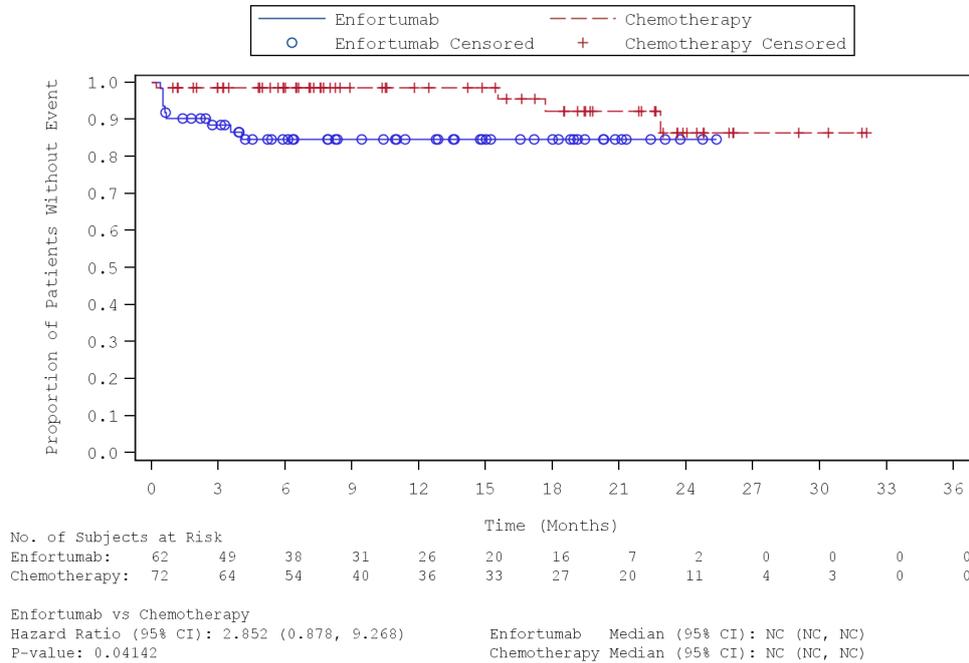


Abbildung 405: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (83)

Tabelle 4-175: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE –Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)</b>					
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	21/85 (24,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/109 (14,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,75 [0,91; 3,36] p = 0,0911
Paclitaxel	33/140 (23,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/107 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	9,29 [2,85; 30,27] p < 0,0001
Vinflunin	13/71 (18,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/75 (17,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,46; 2,14] p = 0,9994
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0078</b>
Quelle: (77)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

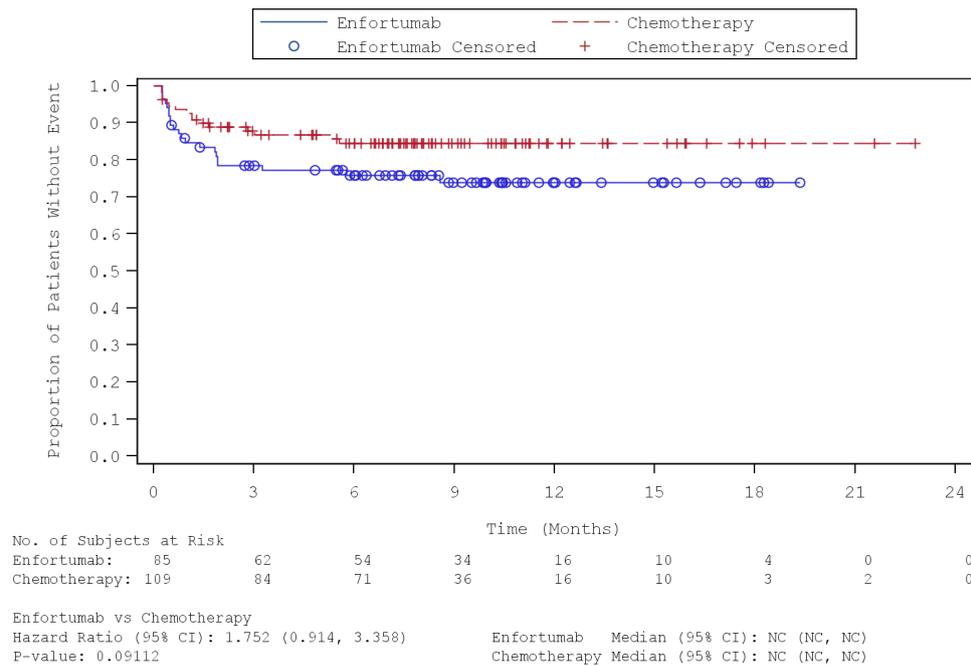


Abbildung 406: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (81)

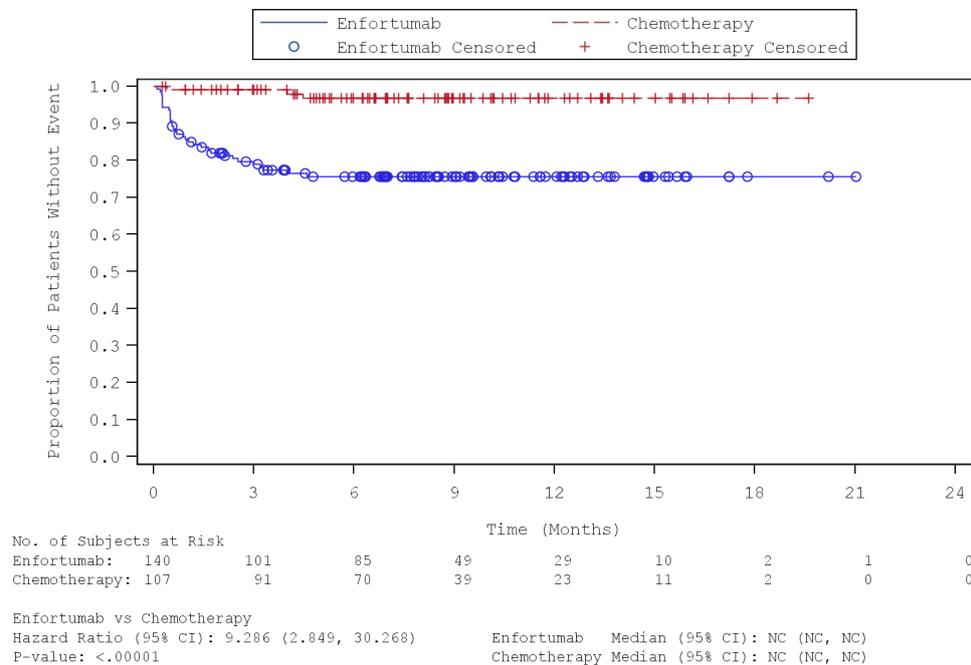


Abbildung 407: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (81)

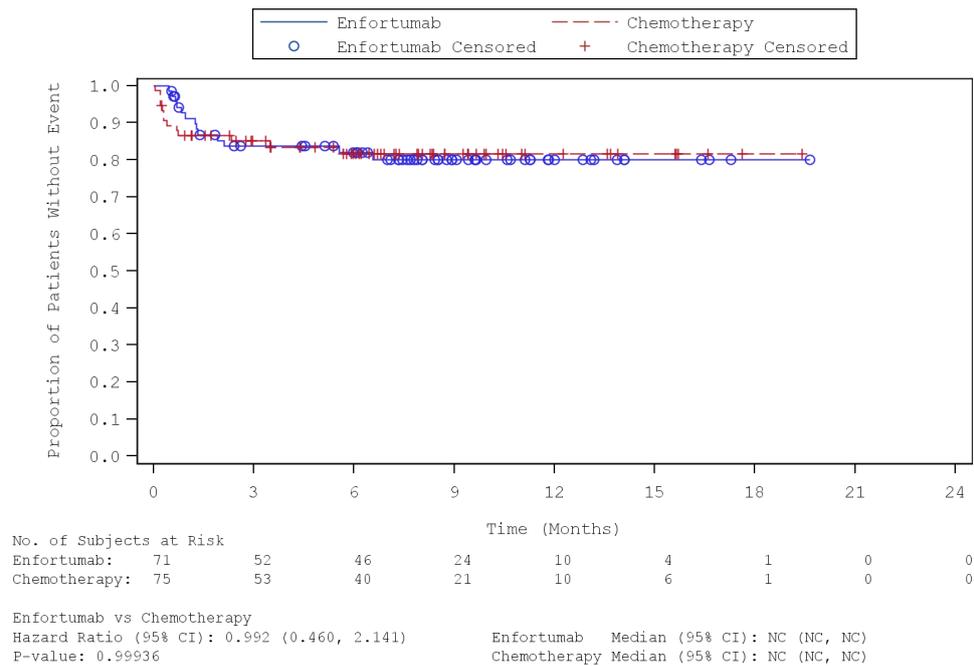


Abbildung 408: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (81)

Tabelle 4-176: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE –Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)</b>					
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	21/85 (24,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/109 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,63 [0,86; 3,09] p = 0,1362
Paclitaxel	33/140 (23,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/107 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,98 [2,47; 19,71] p < 0,0001
Vinflunin	13/71 (18,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/75 (18,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,43; 1,95] p = 0,8325
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0078</b>
Quelle: (79)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

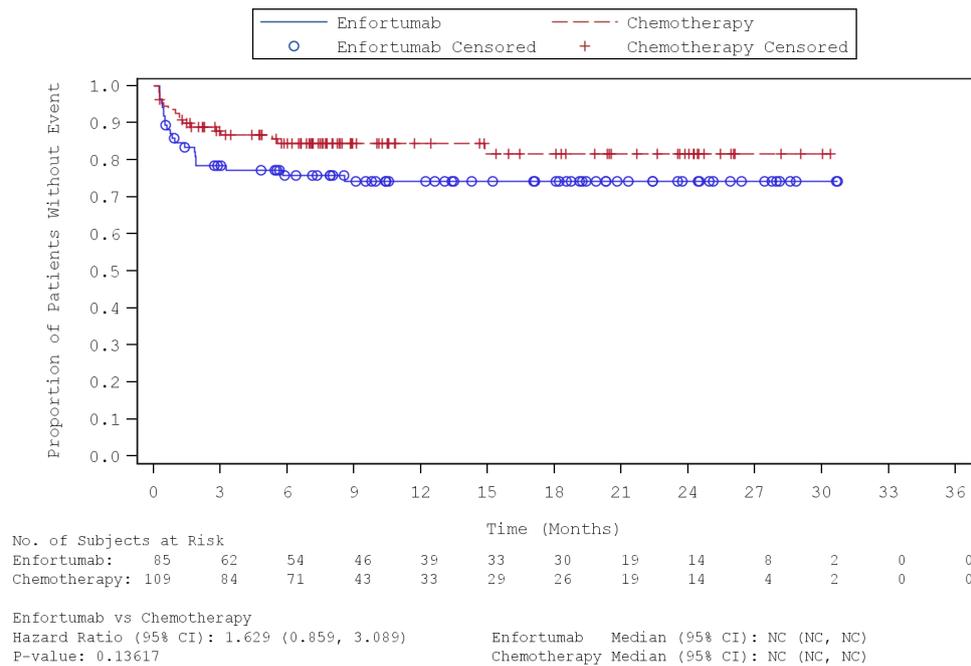


Abbildung 409: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (83)

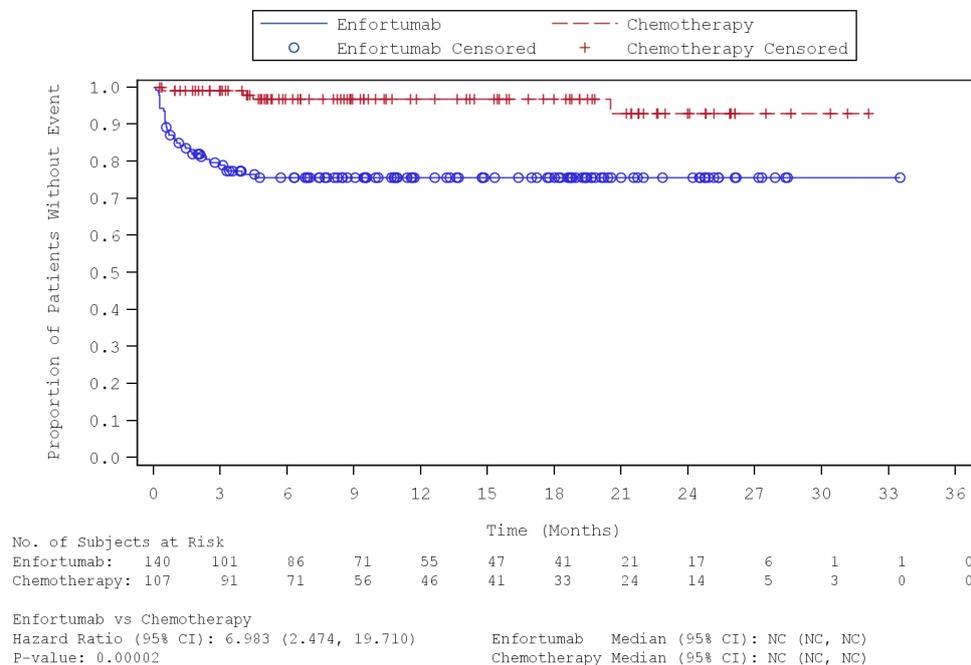


Abbildung 410: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (83)

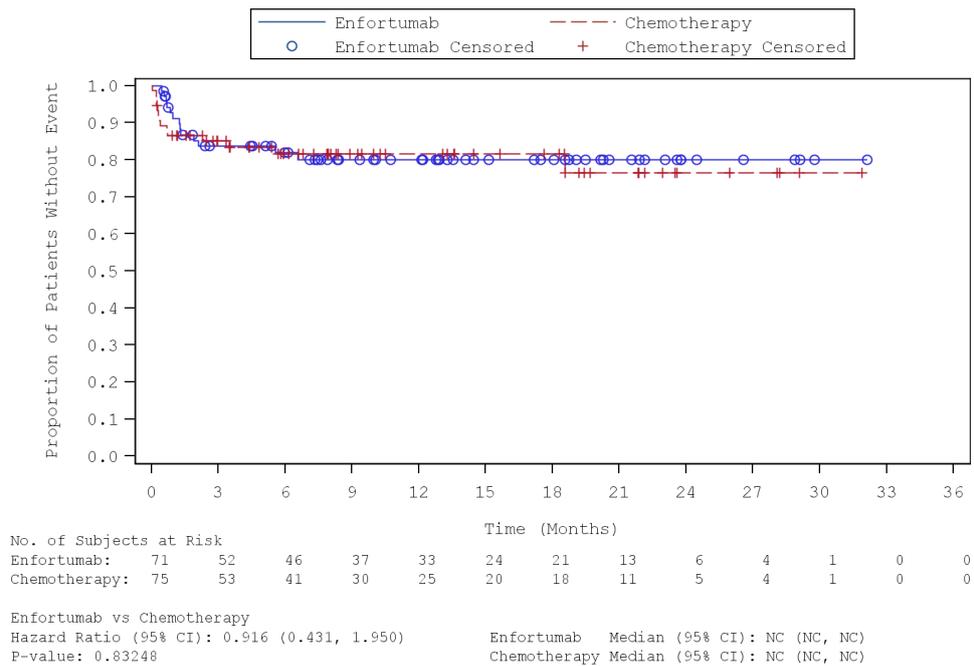


Abbildung 411: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (83)

#### 4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „SUE einschließlich SOC und PT“ – RCT

Tabelle 4-177: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „SUE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>					
<b>Region</b>					
Vereinigte Staaten	23/42 (54,8)	4,52 [1,48; n. e.]	12/39 (30,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,01 [1,00; 4,04] p = 0,0411
Westeuropa	59/122 (48,4)	8,15 [4,07; n. e.]	66/123 (53,7)	3,32 [1,45; n. e.]	0,76 [0,53; 1,08] p = 0,1225
Sonstige	57/132 (43,2)	18,17 [8,54; n. e.]	53/129 (41,1)	n. e. [7,72; n. e.]	0,99 [0,68; 1,44] p = 0,9455
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0487</b>
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	37/85 (43,5)	18,17 [5,09; n. e.]	51/109 (46,8)	n. e. [1,68; n. e.]	0,82 [0,54; 1,25] p = 0,3655
Paclitaxel	67/140 (47,9)	10,45 [4,83; n. e.]	35/107 (32,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,53 [1,02; 2,31] p = 0,0301
Vinflunin	35/71 (49,3)	11,53 [1,84; n. e.]	45/75 (60,0)	1,94 [0,56; 6,60]	0,66 [0,42; 1,02] p = 0,0615
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0149</b>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Progressionsbereinigt</b>					
<b>Region</b>					
Vereinigte Staaten	23/42 (54,8)	4,52 [1,48; n. e.]	11/39 (28,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,21 [1,08; 4,54] p = 0,0235
Westeuropa	54/122 (44,3)	n. e. [4,83; n. e.]	62/123 (50,4)	3,48 [2,10; n. e.]	0,74 [0,51; 1,07] p = 0,1040
Sonstige	54/132 (40,9)	18,17 [10,45; n. e.]	51/129 (39,5)	n. e. [7,72; n. e.]	0,97 [0,66; 1,42] p = 0,8605
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0285</b>

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	35/85 (41,2)	18,17 [5,09; n. e.]	49/109 (45,0)	n. e. [2,63; n. e.]	0,81 [0,52; 1,25] p = 0,3377
Paclitaxel	65/140 (46,4)	10,45 [4,99; n. e.]	31/107 (29,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,67 [1,09; 2,57] p = 0,0133
Vinflunin	31/71 (43,7)	n. e. [3,55; n. e.]	44/75 (58,7)	2,27 [0,79; n. e.]	0,60 [0,38; 0,95] p = 0,0281
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0037</b>
Quelle: (85, 86) 1. Datenschnitt: 15.07.2020 a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test. b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion. Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: <i>Nicht erreicht</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

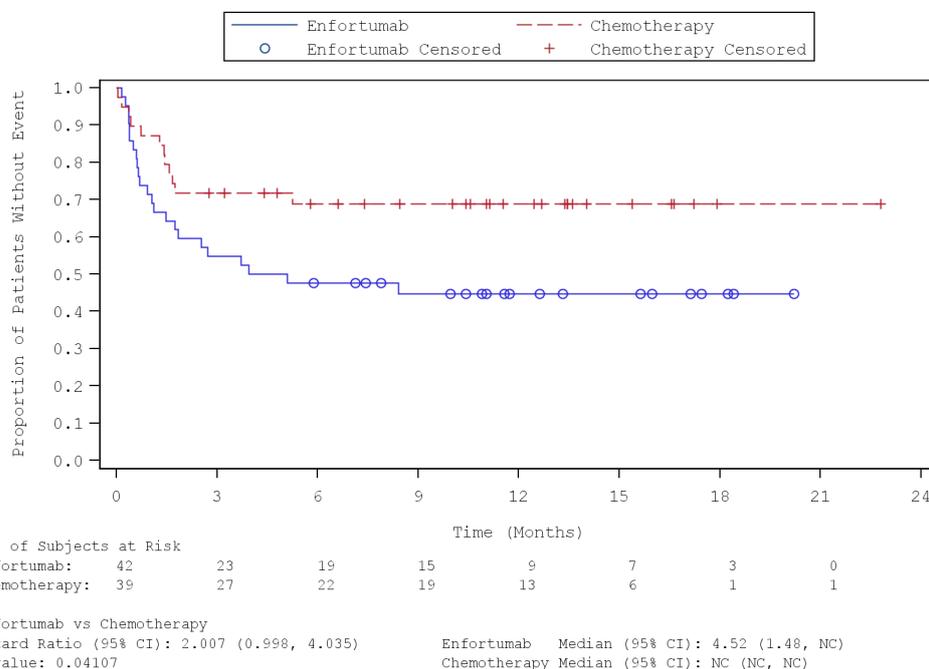


Abbildung 412: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (89)

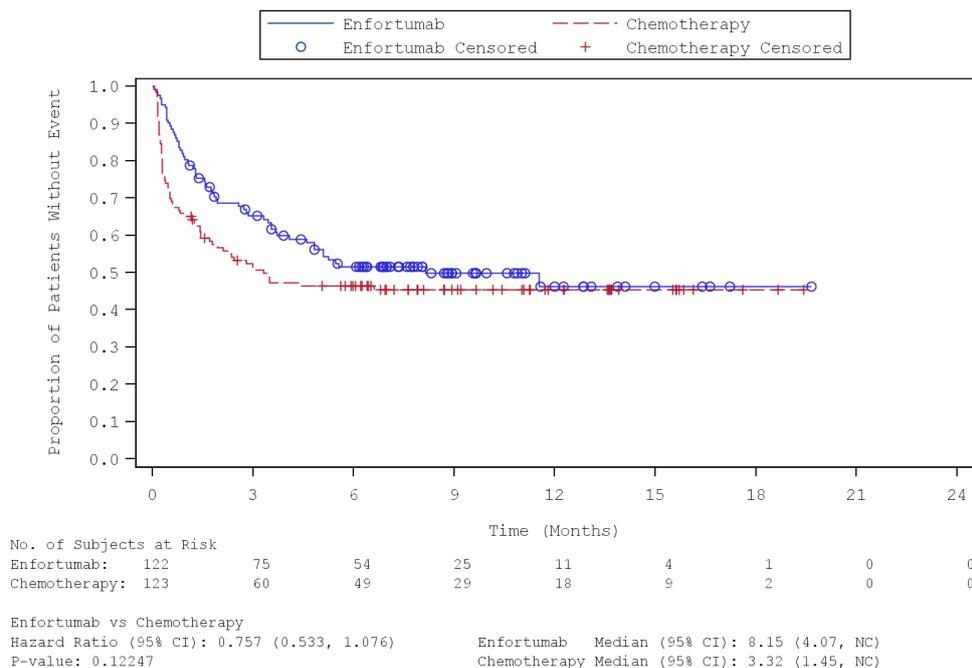


Abbildung 413: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (89)

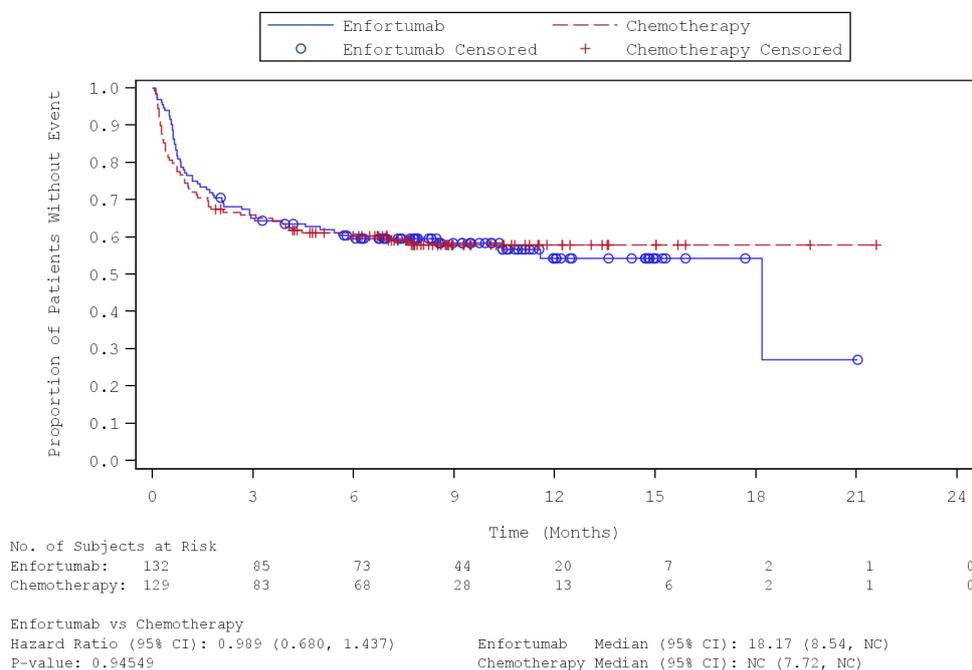


Abbildung 414: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (89)

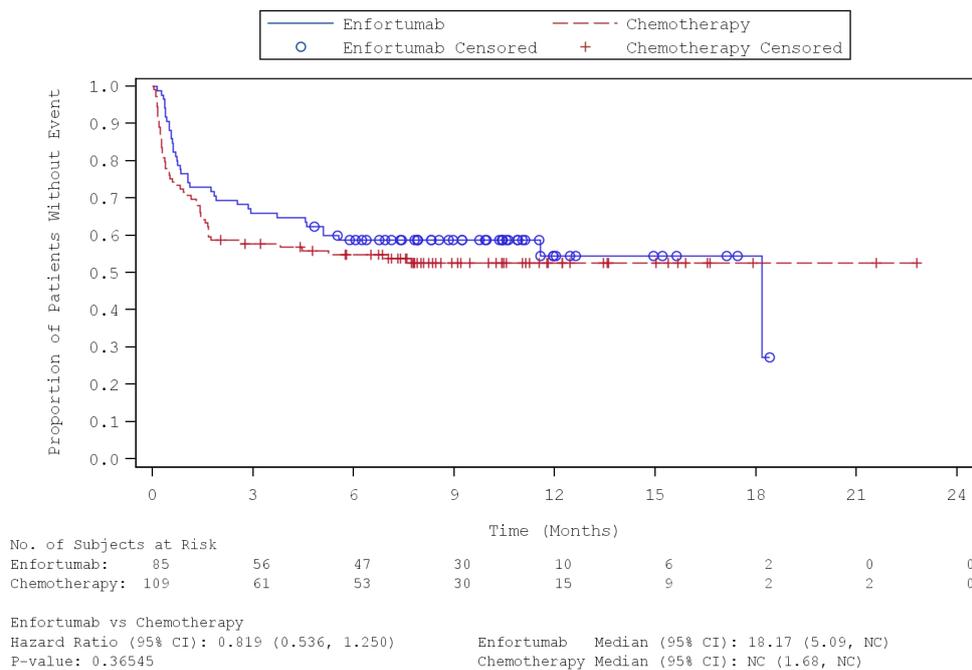


Abbildung 415: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (89)

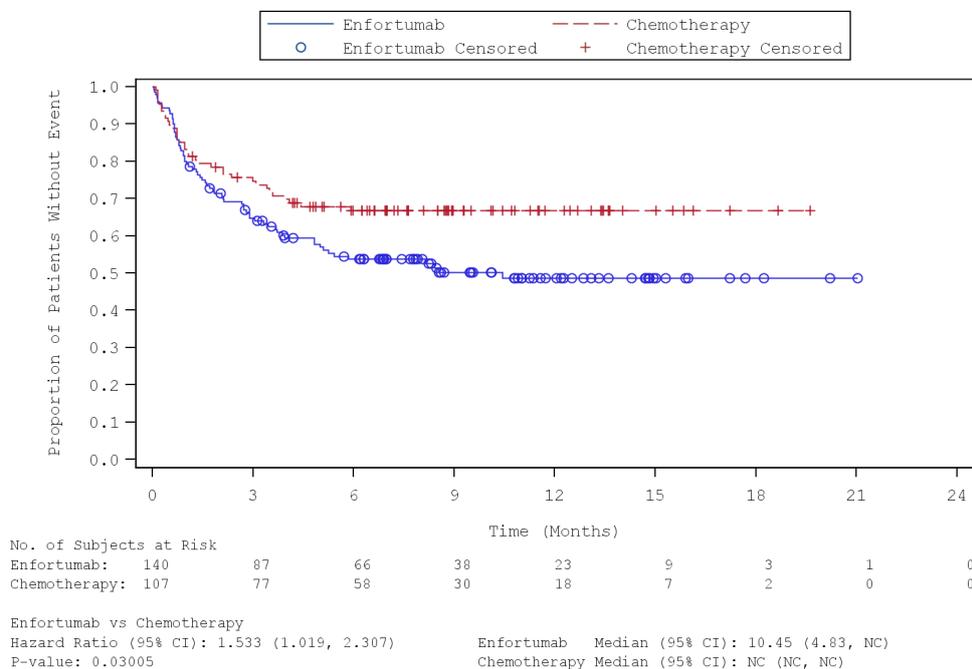


Abbildung 416: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (89)

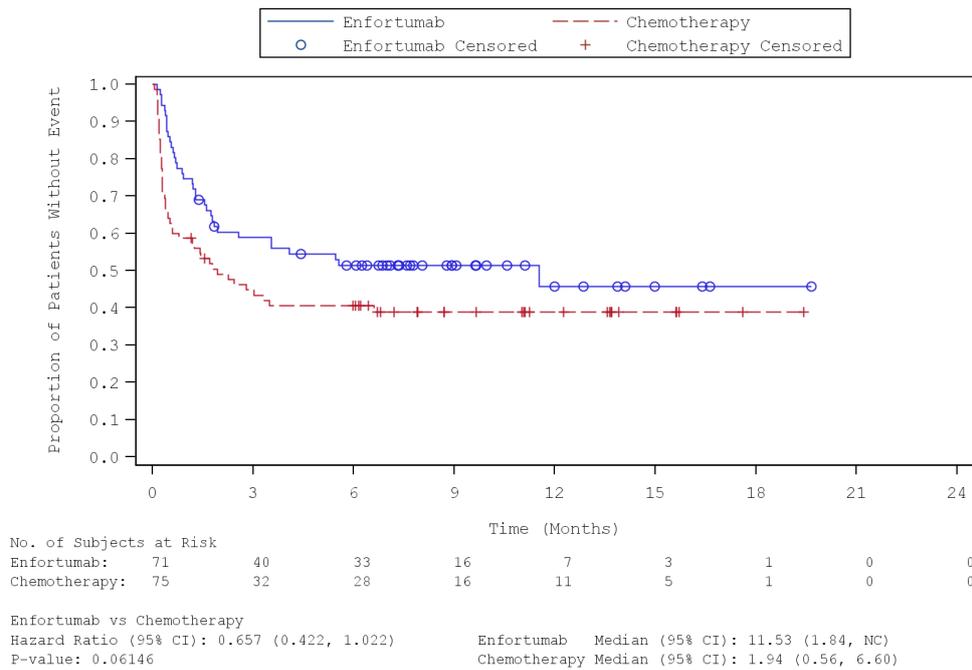


Abbildung 417: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (89)

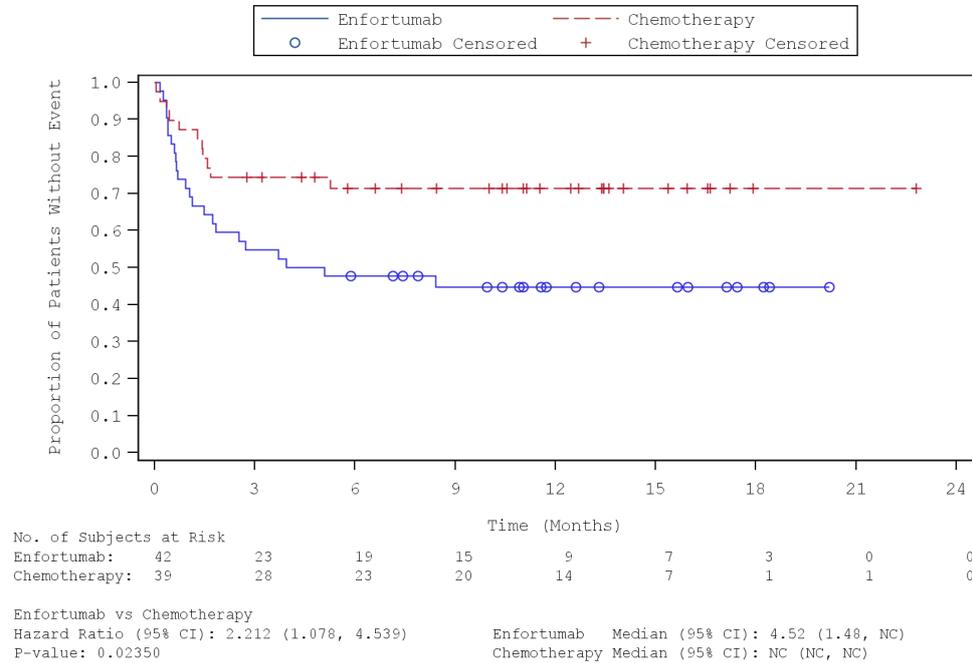


Abbildung 418: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (90)

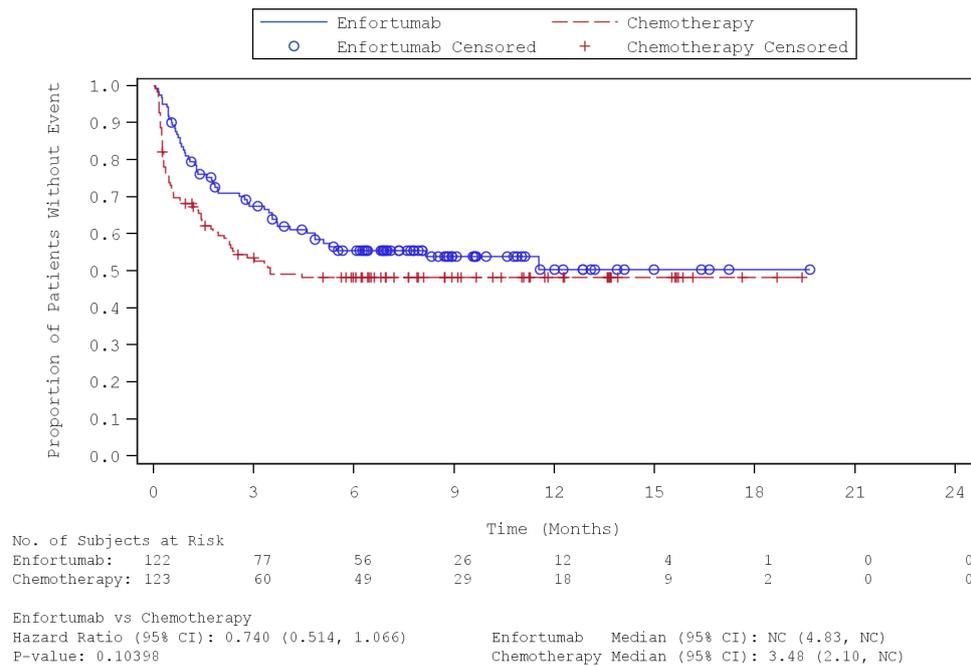


Abbildung 419: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (90)

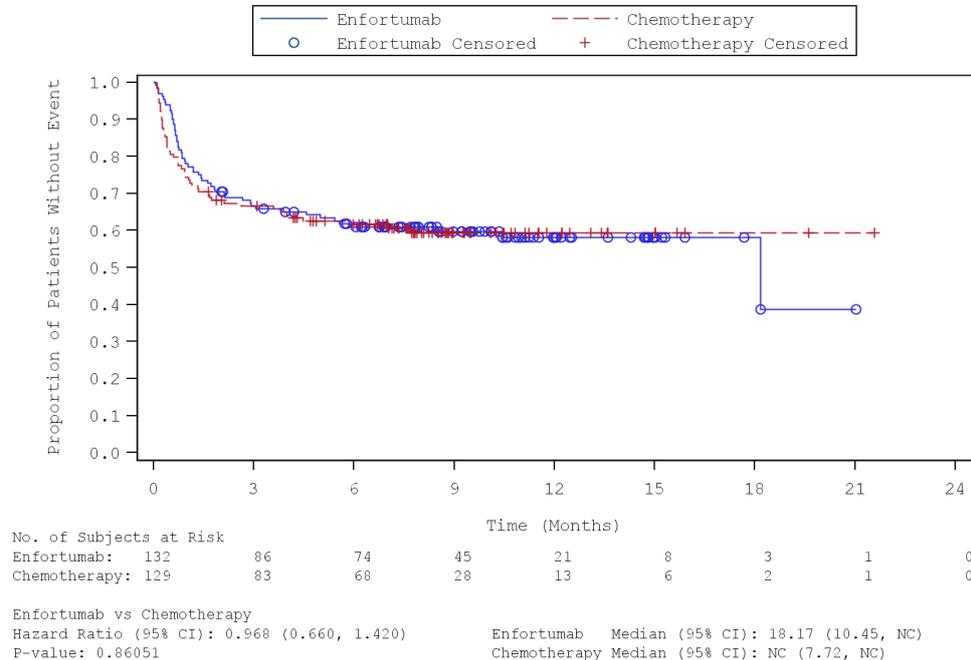


Abbildung 420: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (90)

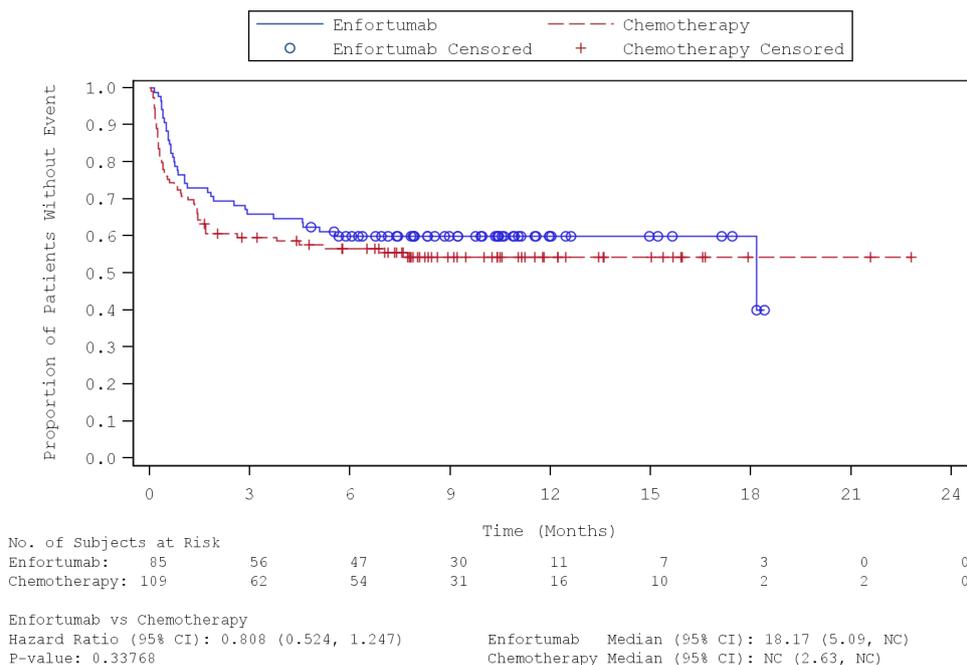


Abbildung 421: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (90)

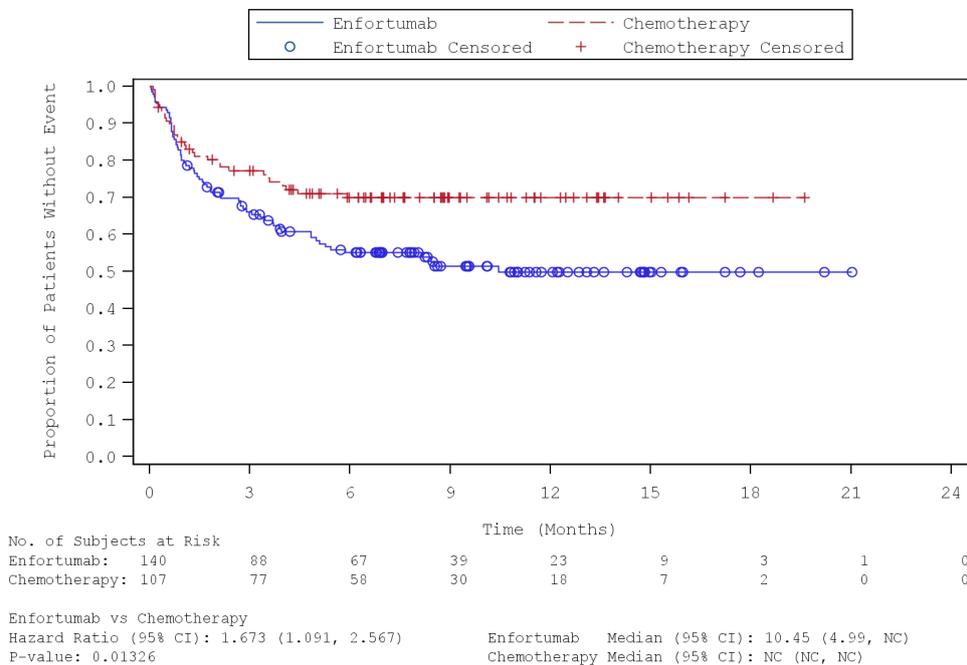


Abbildung 422: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (90)

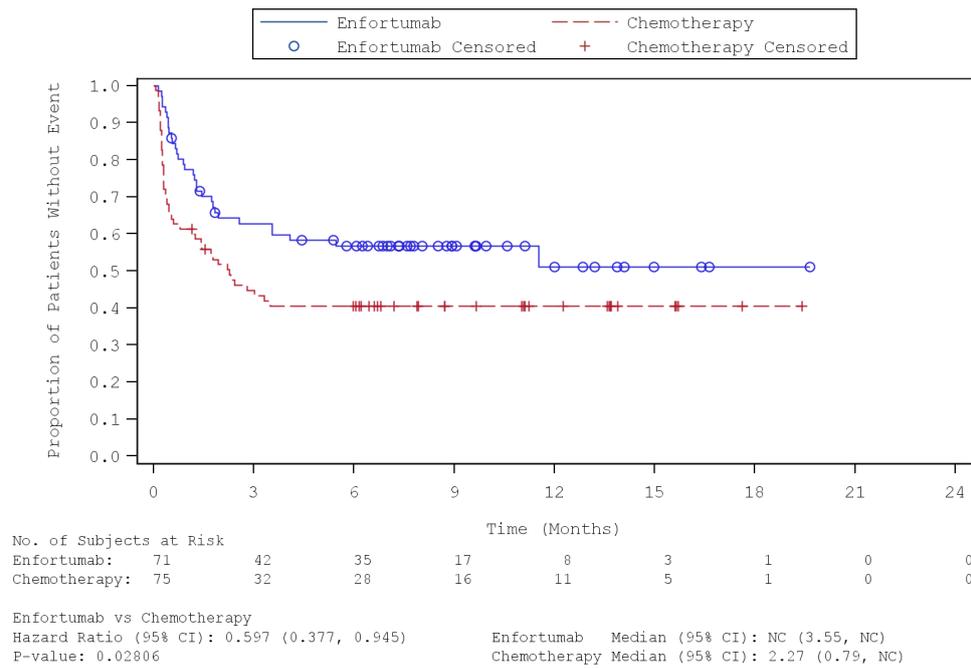


Abbildung 423: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (90)

Tabelle 4-178: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „SUE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>					
<b>Region</b>					
Vereinigte Staaten	23/42 (54,8)	4,52 [1,48; n. e.]	12/39 (30,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,04 [1,02; 4,10] p = 0,0411
Westeuropa	62/122 (50,8)	8,25 [4,07; n. e.]	69/123 (56,1)	3,32 [1,45; n. e.]	0,76 [0,54; 1,06] p = 0,1132
Sonstige	58/132 (43,9)	n. e. [8,54; n. e.]	54/129 (41,9)	n. e. [7,72; n. e.]	0,98 [0,68; 1,42] p = 0,9119
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0418</b>
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	37/85 (43,5)	n. e. [5,09; n. e.]	51/109 (46,8)	n. e. [1,68; n. e.]	0,81 [0,53; 1,24] p = 0,3504
Paclitaxel	69/140 (49,3)	10,45 [4,83; n. e.]	35/107 (32,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,59 [1,06; 2,39] p = 0,0193
Vinflunin	37/71 (52,1)	8,51 [1,84; n. e.]	49/75 (65,3)	1,94 [0,56; 6,60]	0,62 [0,41; 0,96] p = 0,0300
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0056</b>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Progressionsbereinigt</b>					
<b>Region</b>					
Vereinigte Staaten	23/42 (54,8)	4,52 [1,48; n. e.]	11/39 (28,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,25 [1,10; 4,61] p = 0,0235
Westeuropa	57/122 (46,7)	11,89 [4,83; n. e.]	64/123 (52,0)	3,48 [2,10; n. e.]	0,75 [0,53; 1,07] p = 0,1151
Sonstige	55/132 (41,7)	n. e. [14,36; n. e.]	52/129 (40,3)	n. e. [7,85; n. e.]	0,96 [0,66; 1,40] p = 0,8390
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0274</b>

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	35/85 (41,2)	n. e. [5,09; n. e.]	49/109 (45,0)	n. e. [2,63; n. e.]	0,80 [0,52; 1,24] p = 0,3431
Paclitaxel	67/140 (47,9)	14,36 [4,99; n. e.]	31/107 (29,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,74 [1,13; 2,66] p = 0,0081
Vinflunin	33/71 (46,5)	n. e. [3,55; n. e.]	47/75 (62,7)	2,27 [0,79; 7,85]	0,58 [0,37; 0,91] p = 0,0174
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0016</b>
Quelle: (87, 88) 2. Datenschnitt: 30.07.2021 a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test. b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion. Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: <i>Nicht erreicht</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

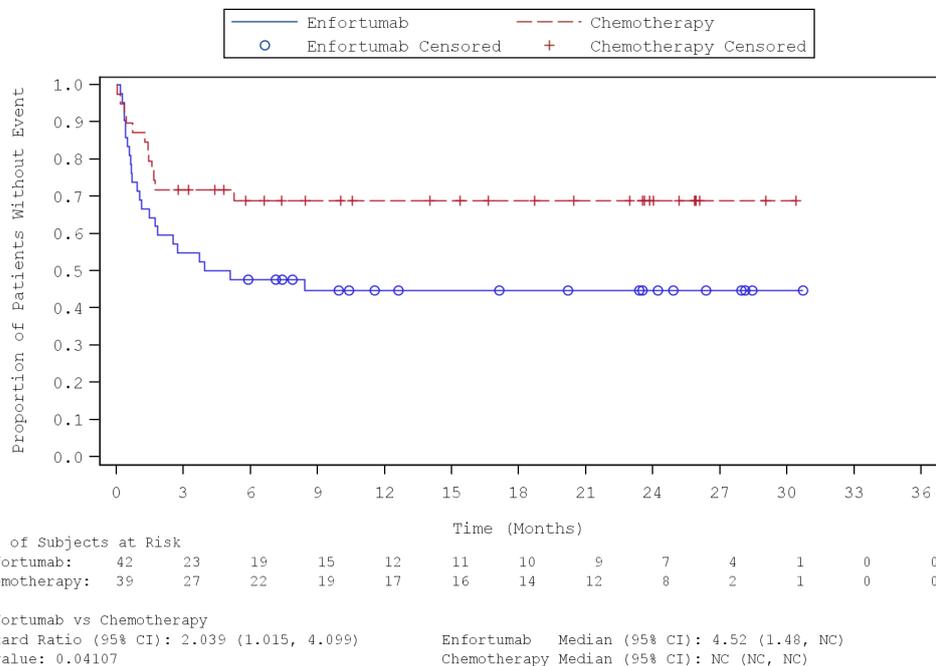


Abbildung 424: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (91)

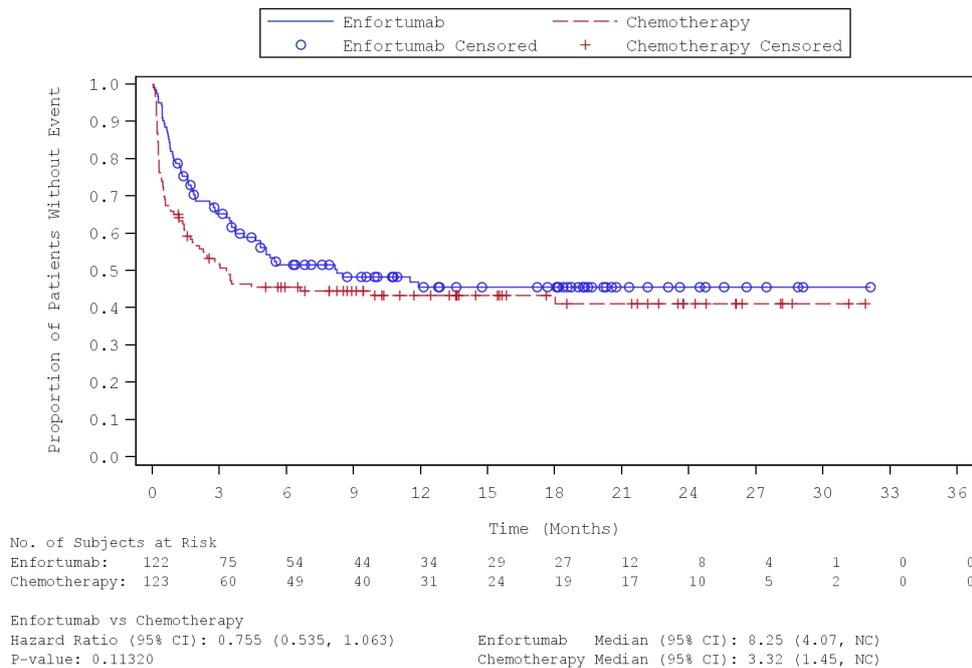


Abbildung 425: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (91)

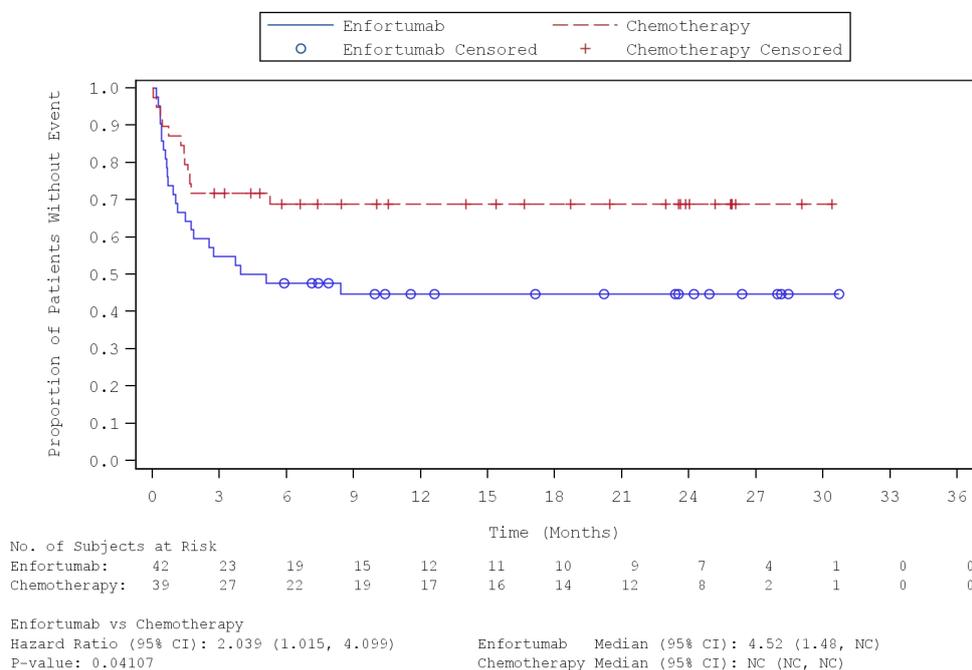


Abbildung 426: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (91)

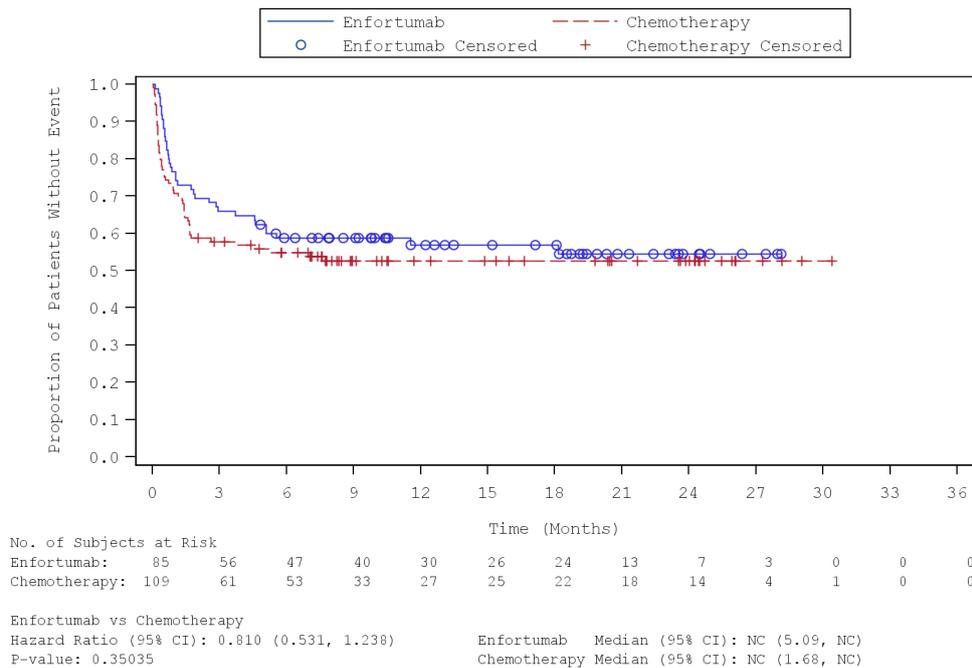


Abbildung 427: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (91)

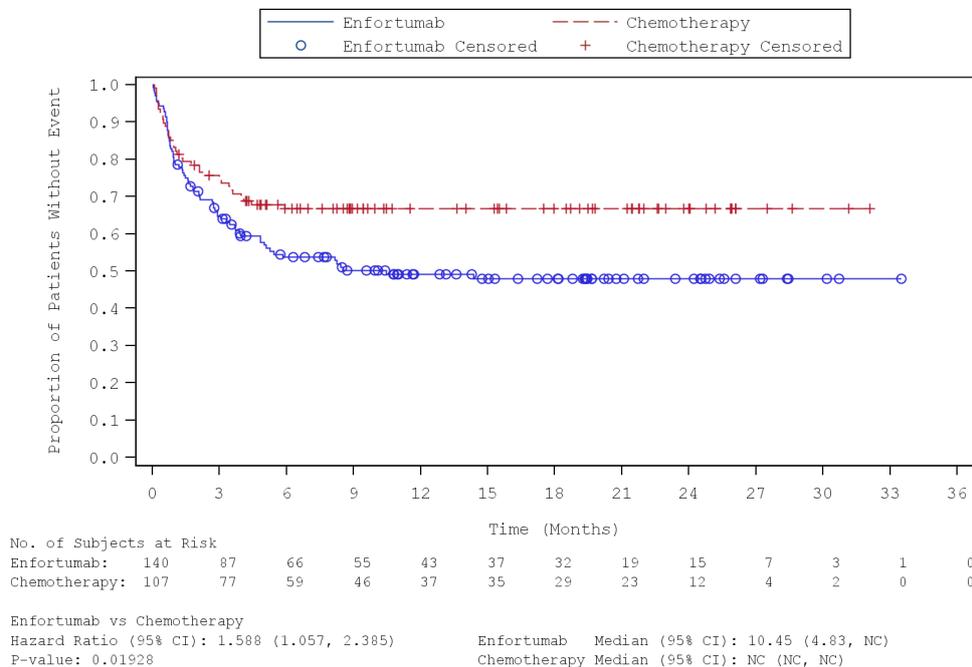


Abbildung 428: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (91)

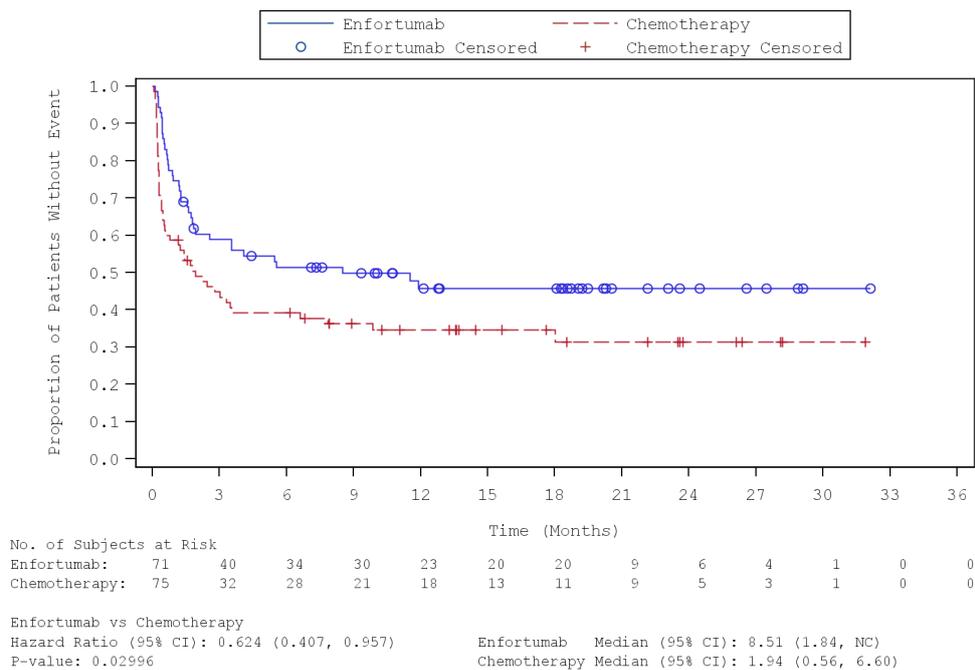


Abbildung 429: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „SUE“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (91)

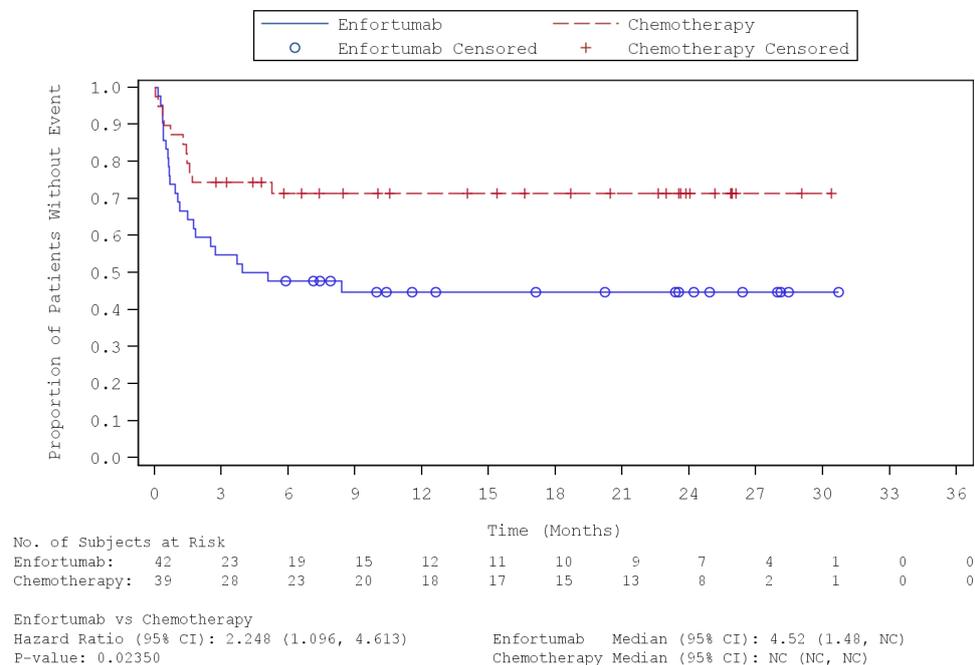


Abbildung 430: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (92)

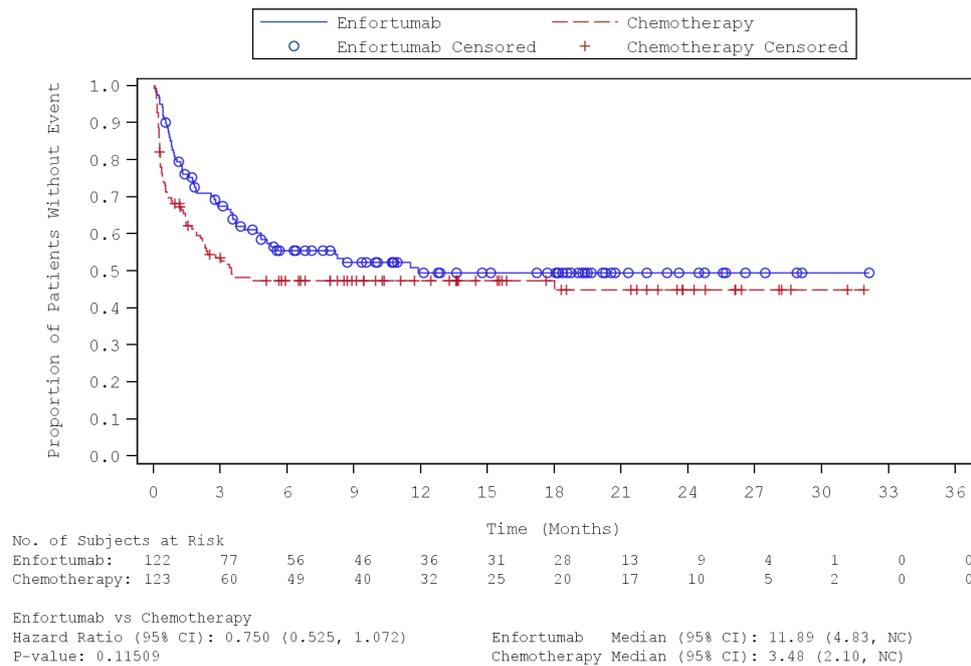


Abbildung 431: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (92)

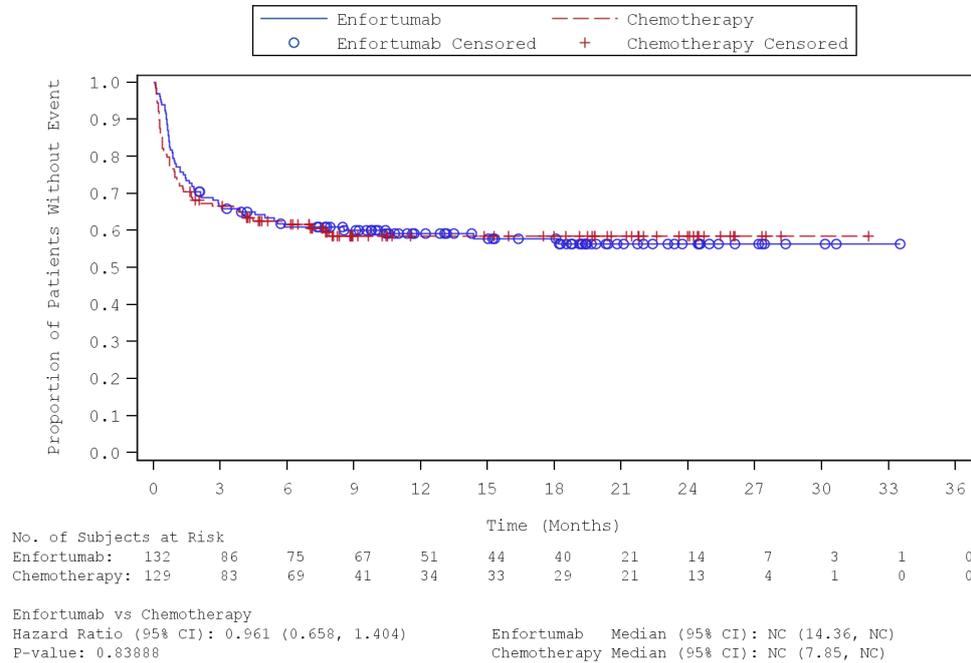


Abbildung 432: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (92)

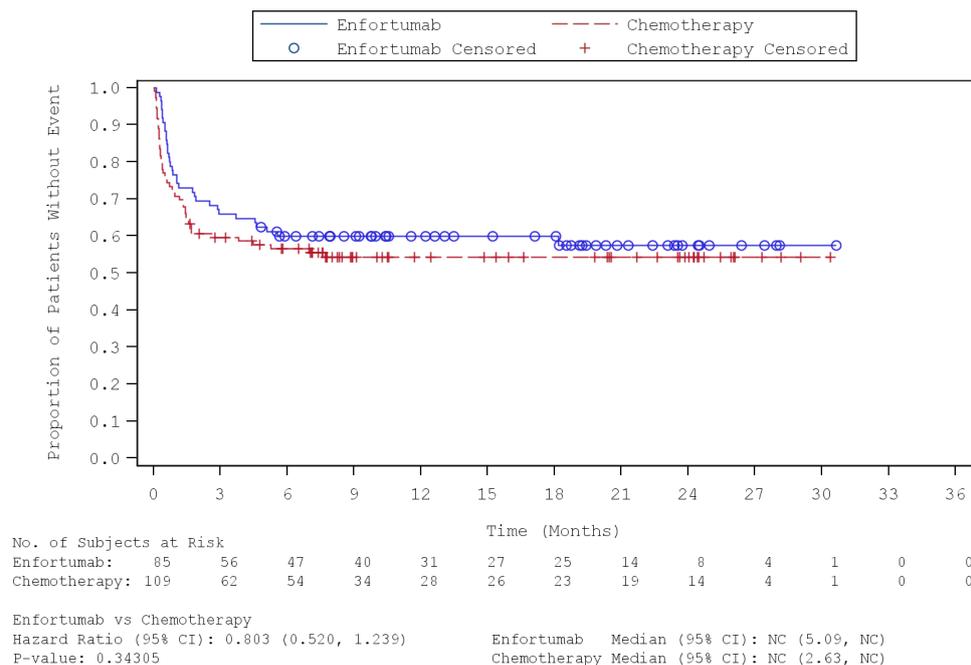


Abbildung 433: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (92)

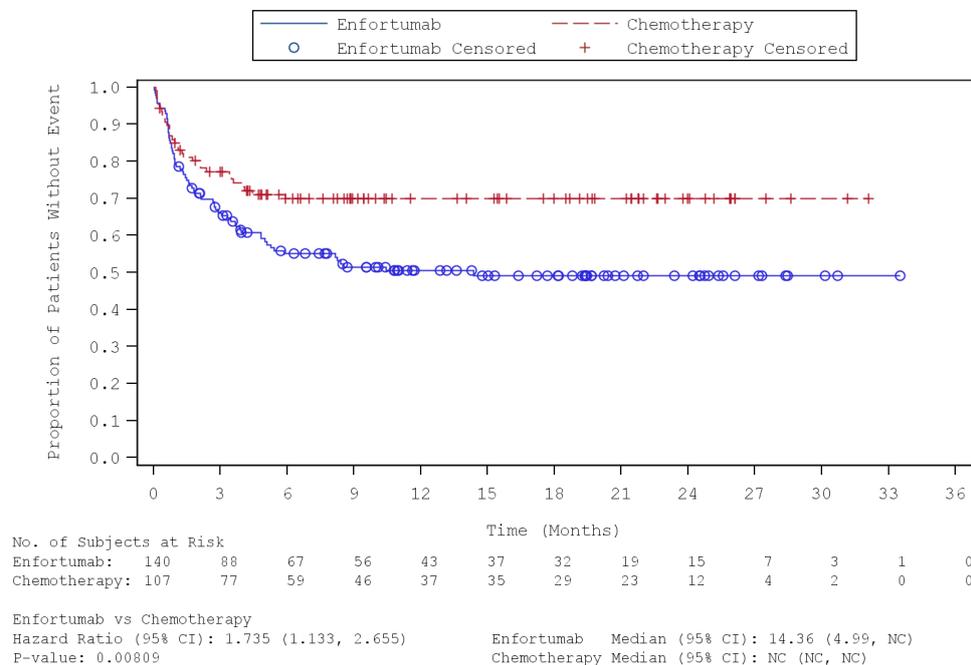


Abbildung 434: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (92)

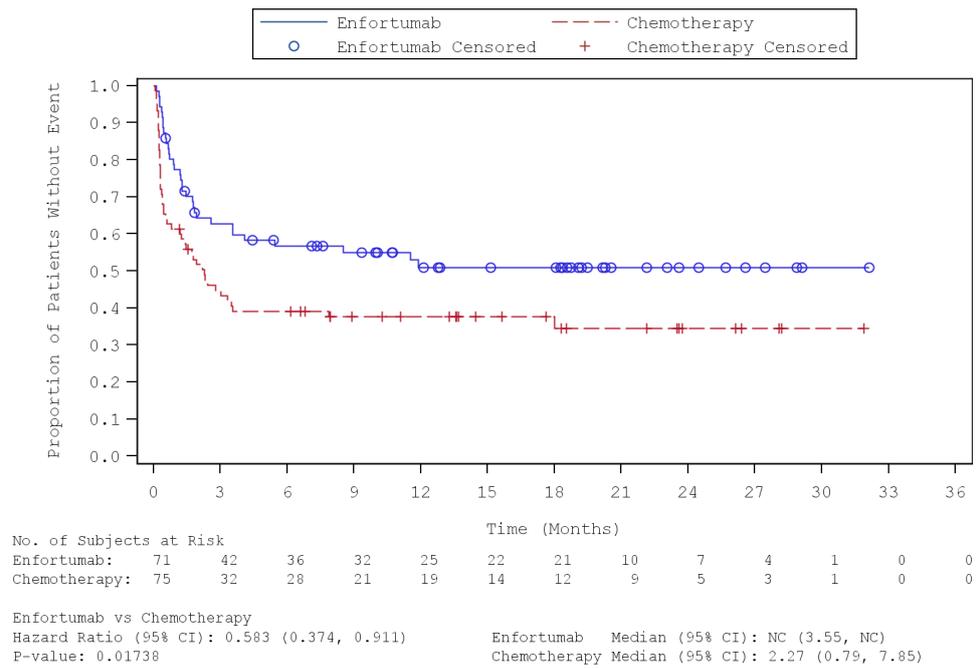


Abbildung 435: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (92)

Tabelle 4-179: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „SUE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) - Febrile Neutropenie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) - Febrile Neutropenie (PT)</b>					
<b>Geschlecht</b>					
männlich	2/234 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/219 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,12 [0,03, 0,52] p = 0,0007
weiblich	2/62 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/72 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,36 [0,21; 26,05] p = 0,4467
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0372</b>
Quelle: (85)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

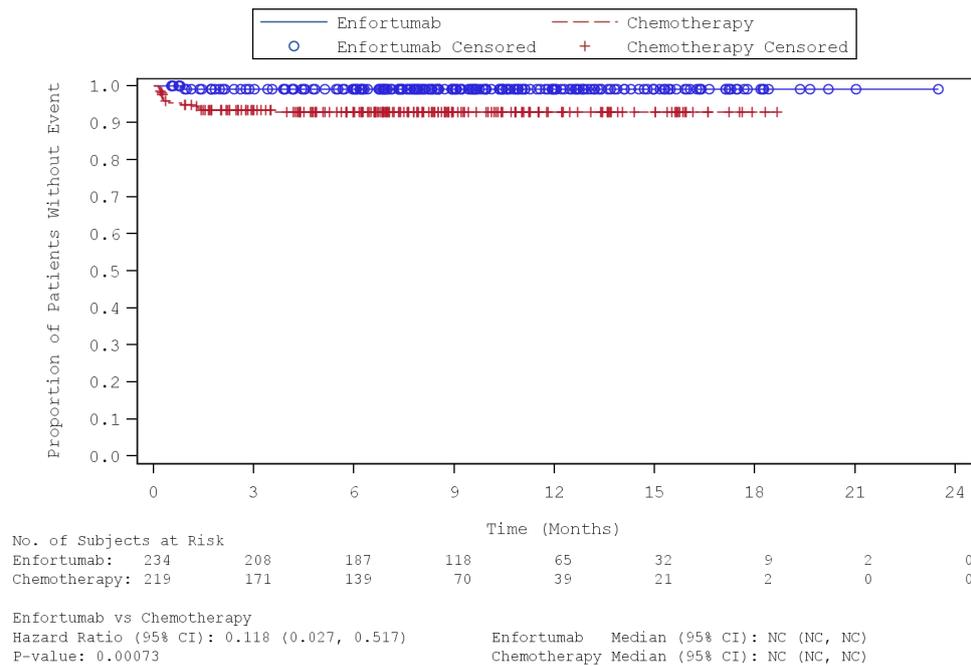


Abbildung 436: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „SUE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (89)

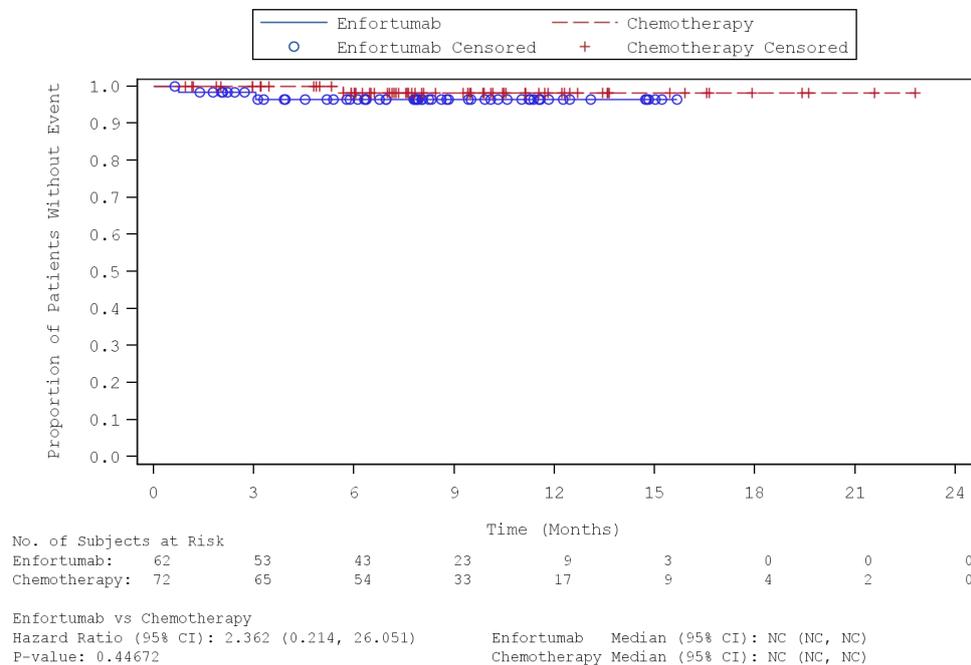


Abbildung 437: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „SUE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (89)

Tabelle 4-180: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „SUE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) - Febrile Neutropenie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) - Febrile Neutropenie (PT)</b>					
<b>Geschlecht</b>					
männlich	2/234 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/219 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,12 [0,03, 0,52] p = 0,0007
weiblich	2/62 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/72 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,36 [0,21; 26,05] p = 0,4467
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0372</b>
Quelle: (87)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> .					

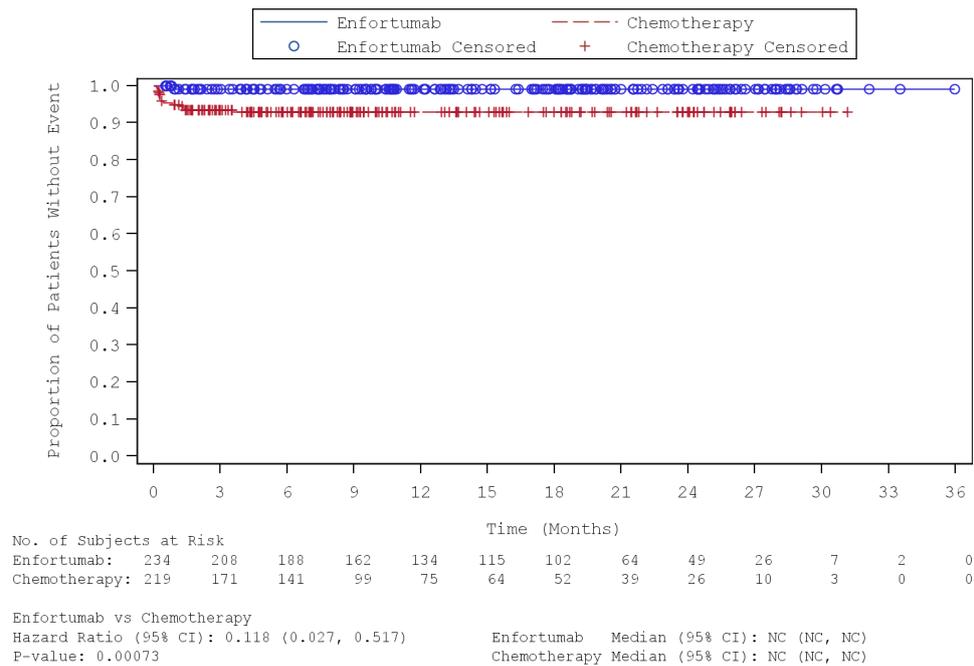


Abbildung 438: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „SUE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (91)

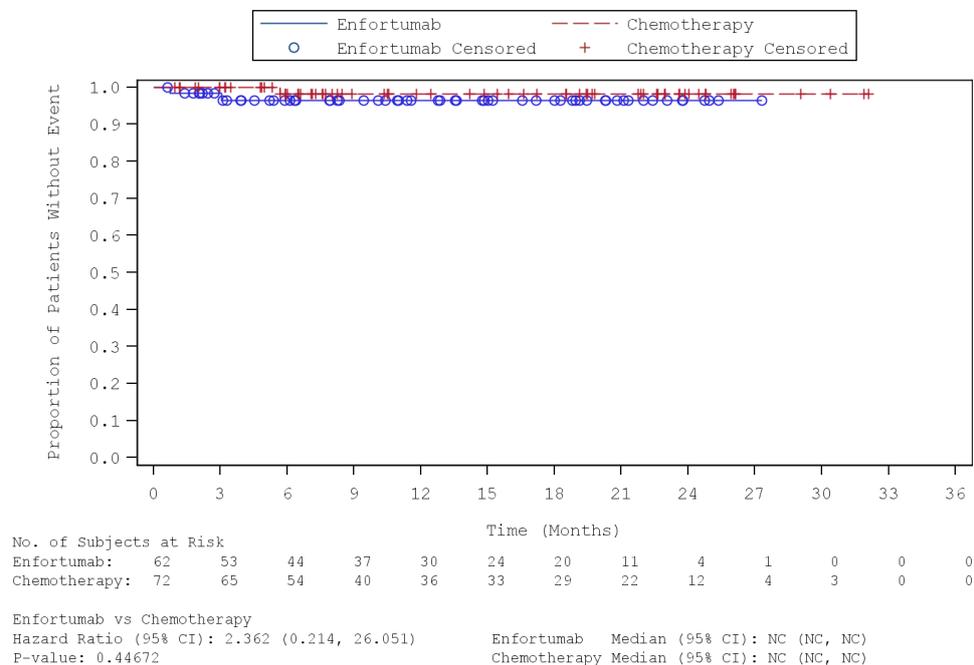


Abbildung 439: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „SUE – Febrile Neutropenie (PT)“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (91)

## 4.3.1.3.2.12 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ – RCT

Tabelle 4-181: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Periphere Neuropathie</b>					
<i>Region</i>					
Vereinigte Staaten	23/42 (54,8)	4,63 [2,96; n. e.]	16/39 (41,0)	n. e. [3,94; n. e.]	1,37 [0,73; 2,60] p = 0,3223
Westeuropa	61/122 (50,0)	6,21 [3,29; 11,99]	30/123 (24,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,28 [1,47; 3,53] p = 0,0002
Sonstige	65/132 (49,2)	6,34 [4,83; n. e.]	54/129 (41,9)	n. e. [3,68; n. e.]	1,02 [0,71; 1,47] p = 0,8827
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0217</b>
<i>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</i>					
Docetaxel	41/85 (48,2)	8,31 [4,21; n. e.]	29/109 (26,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,86 [1,16; 3,00] p = 0,0086
Paclitaxel	73/140 (52,1)	5,06 [4,21; 7,62]	58/107 (54,2)	2,79 [1,48; n. e.]	0,70 [0,50; 0,99] p = 0,0503
Vinflunin	35/71 (49,3)	5,78 [2,89; 11,99]	13/75 (17,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,66 [1,94; 6,92] p < 0,0001
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p &lt; 0,0001</b>
<b>Augenerkrankungen</b>					
<i>Region</i>					
Vereinigte Staaten	13/42 (31,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/39 (23,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,46 [0,62; 3,41] p = 0,3634
Westeuropa	48/122 (39,3)	n. e. [6,77; n. e.]	5/123 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	11,60 [4,62; 29,15] p < 0,0001
Sonstige	22/132 (16,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/129 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,49 [1,15; 5,41] p = 0,0173
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0037</b>

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	22/85 (25,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/109 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,05 [1,05; 4,00] p = 0,0322
Paclitaxel	31/140 (22,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/107 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,65 [1,61; 8,30] p = 0,0009
Vinflunin	30/71 (42,3)	9,95 [3,94; n. e.]	2/75 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	20,91 [5,00; 87,52] p < 0,0001
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0150</b>
Quelle: (97)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.					

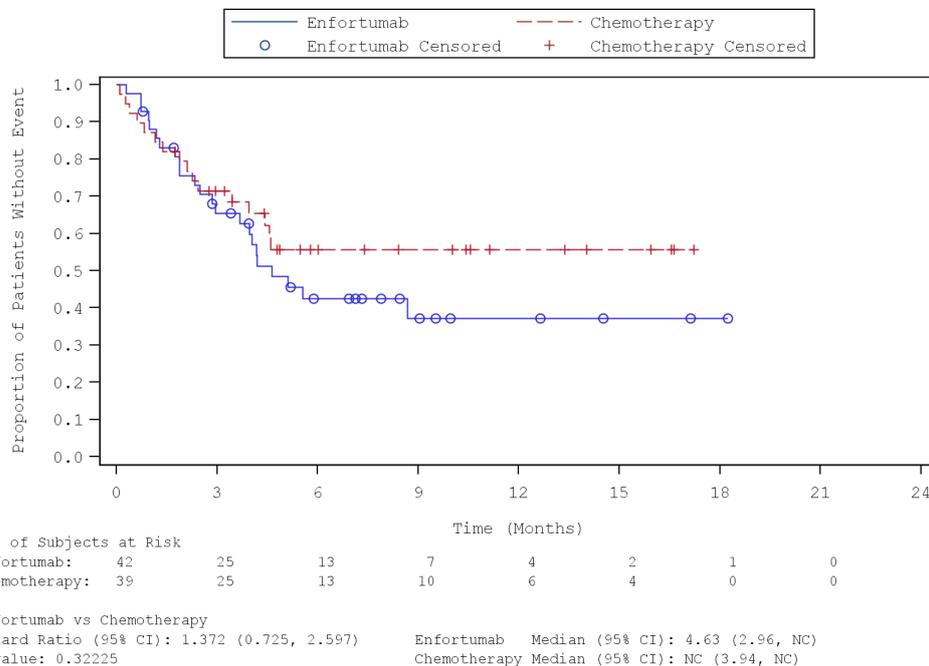


Abbildung 440: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (99)

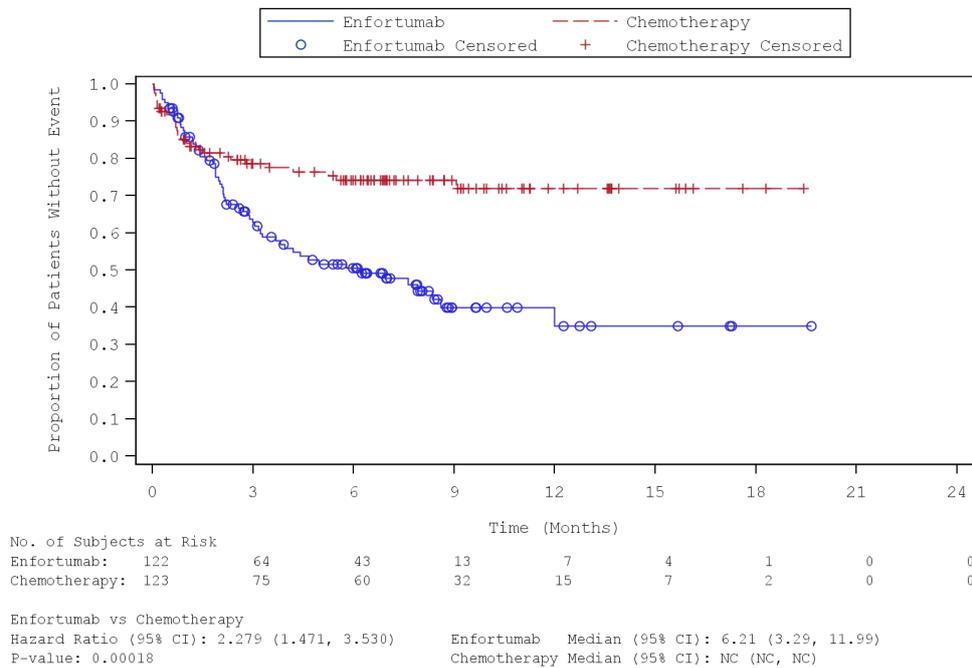


Abbildung 441: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (99)

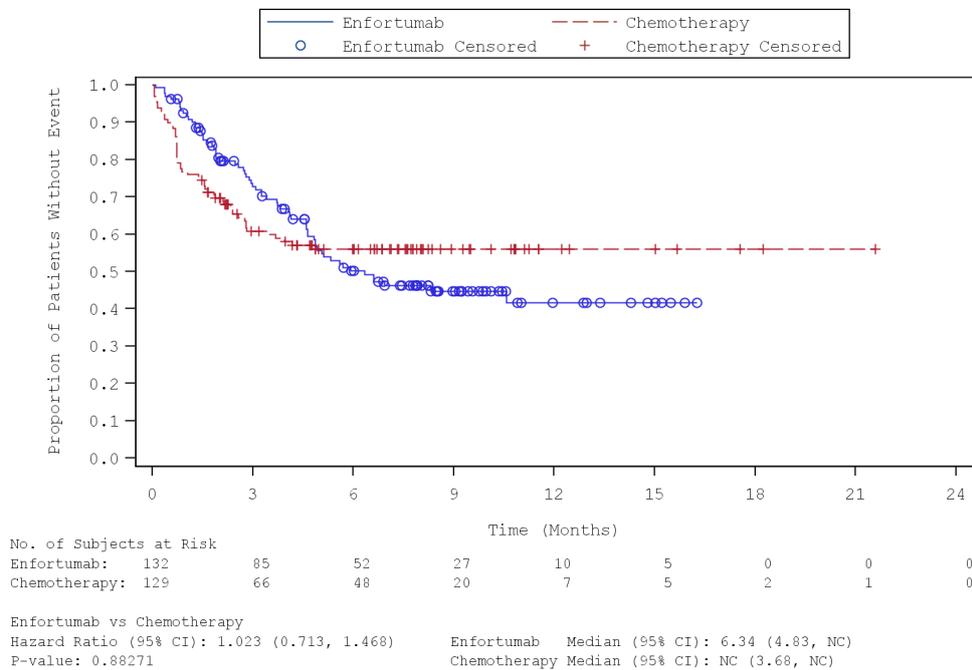


Abbildung 442: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (99)

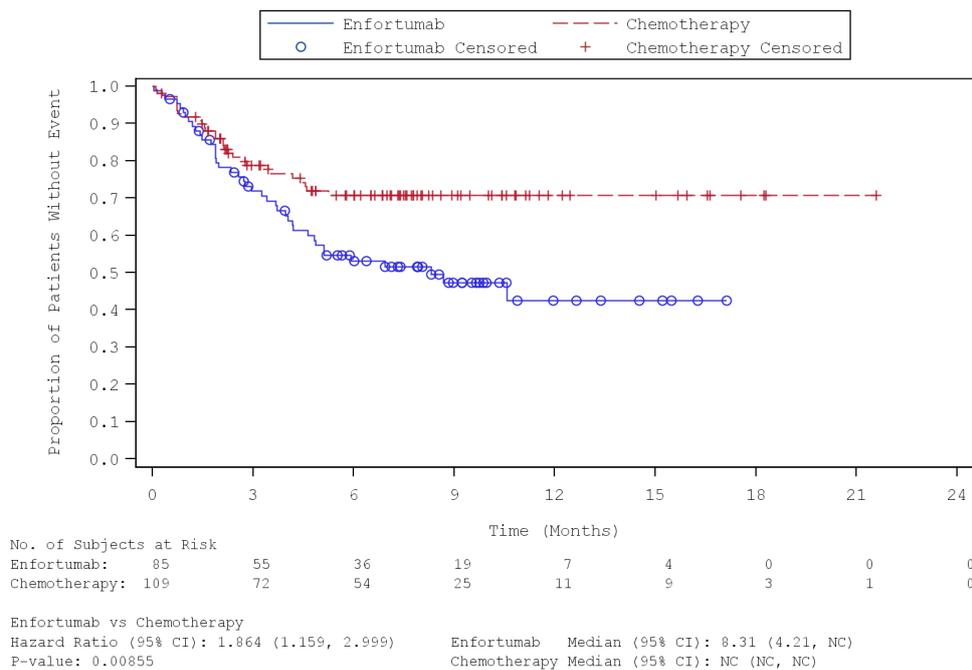


Abbildung 443: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (99)

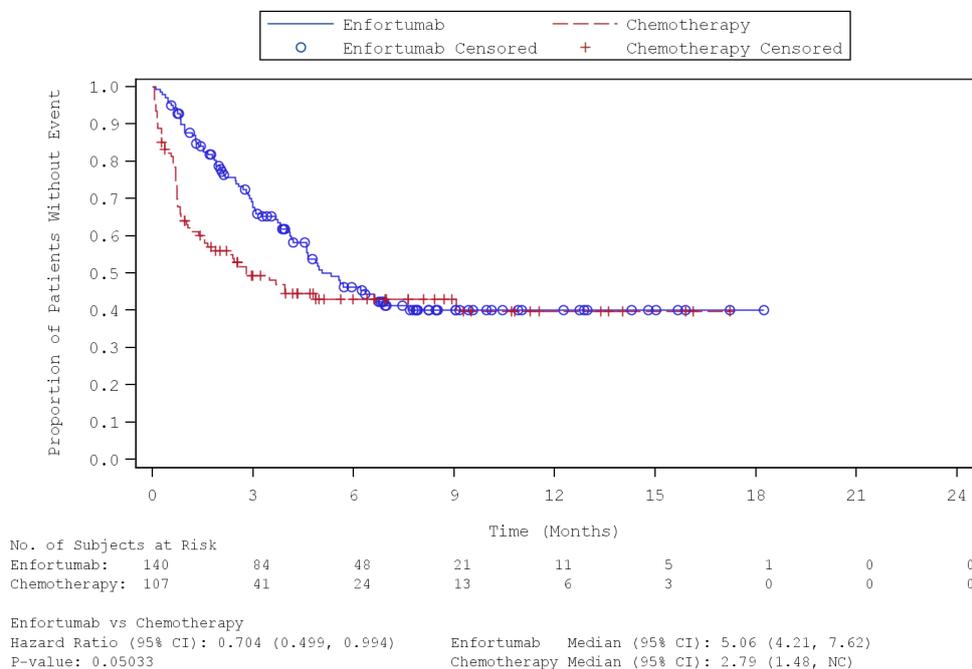


Abbildung 444: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (99)

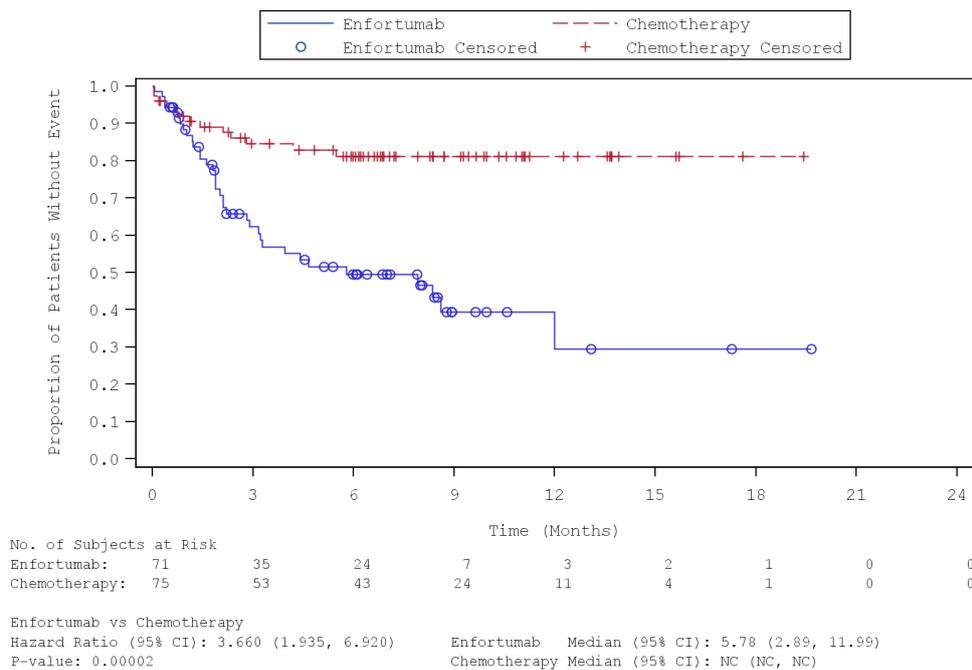


Abbildung 445: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (99)

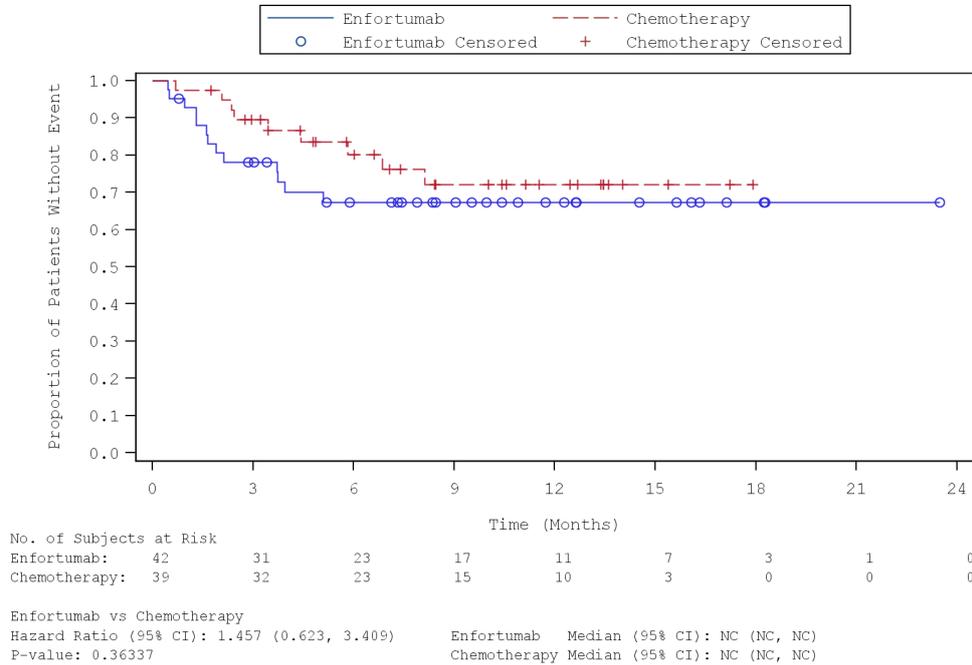


Abbildung 446: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (99)

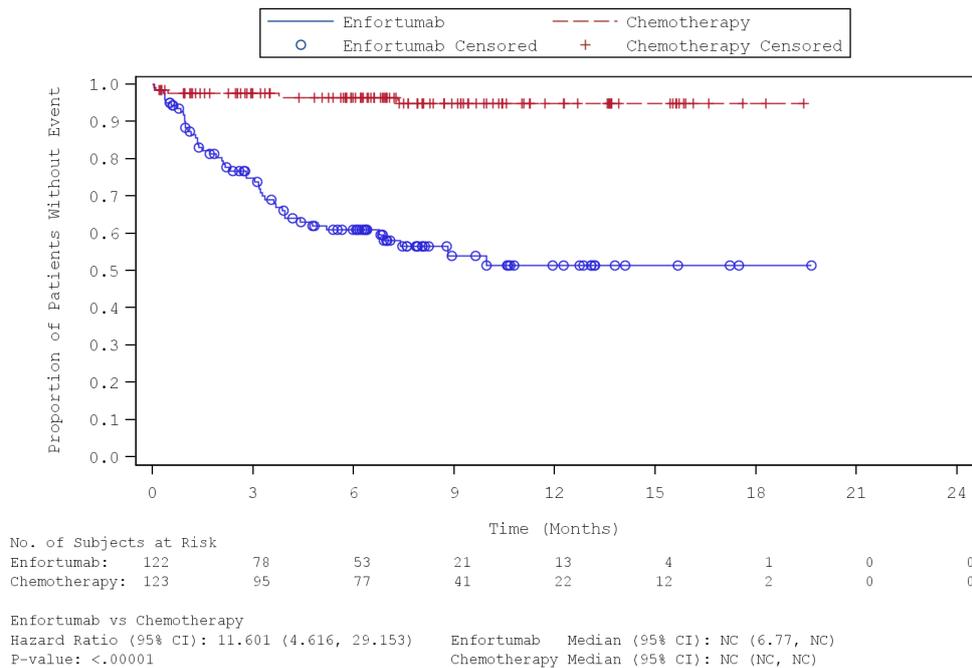


Abbildung 447: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (99)

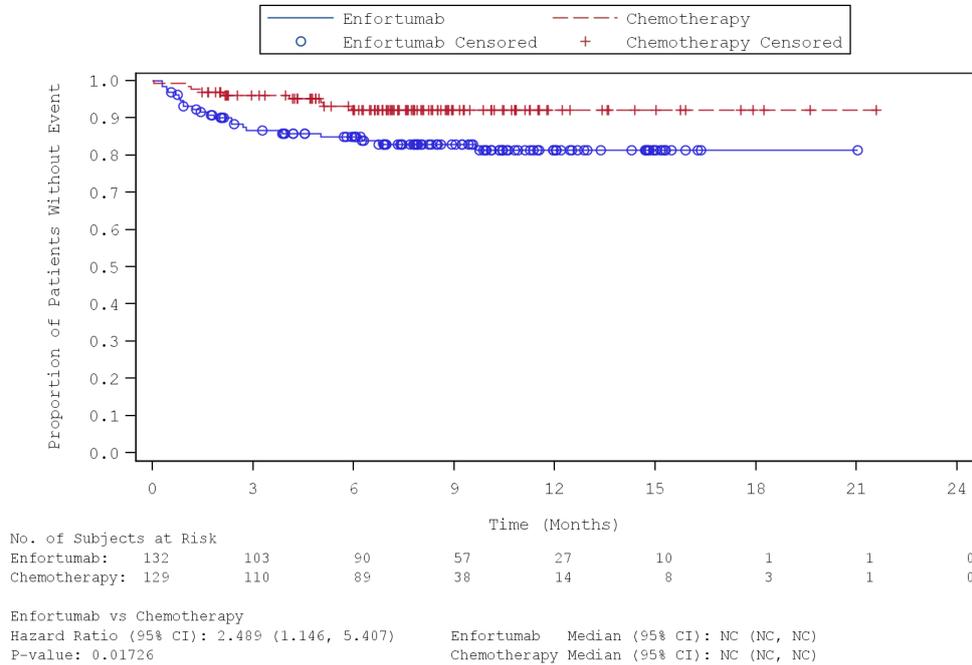


Abbildung 448: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (99)

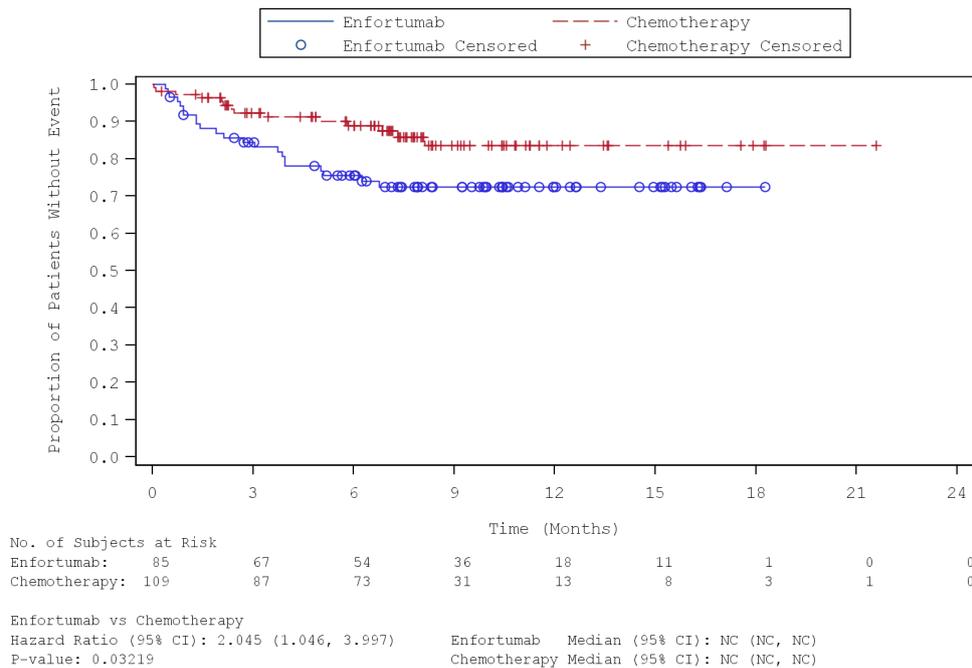


Abbildung 449: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (99)

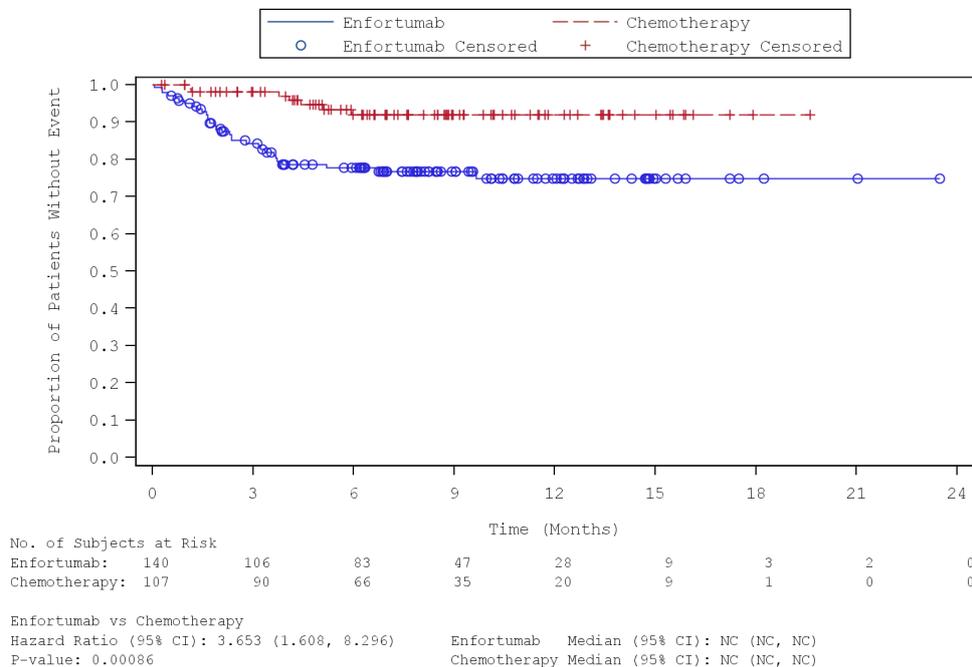


Abbildung 450: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

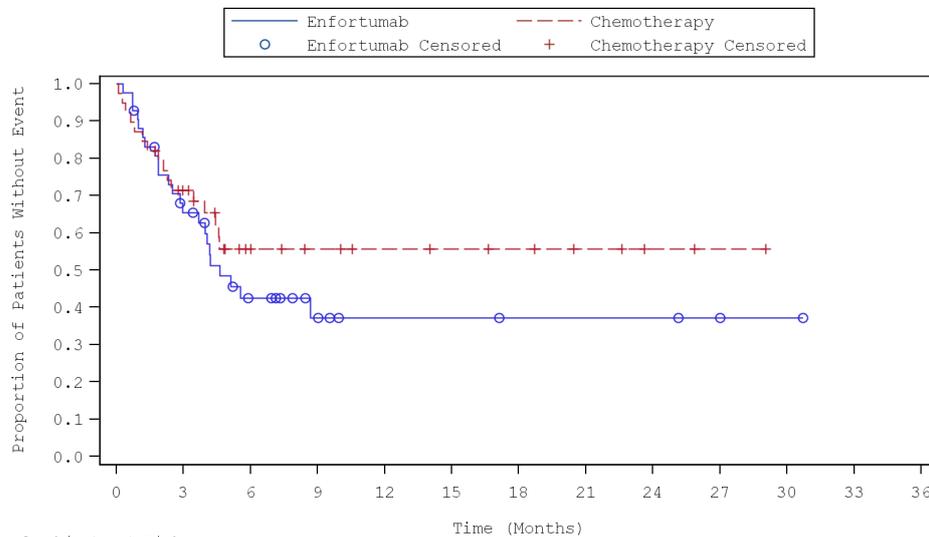
Quelle: (99)



Tabelle 4-182: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Periphere Neuropathie</b>					
<b>Region</b>					
Vereinigte Staaten	23/42 (54,8)	4,63 [2,96; n. e.]	16/39 (41,0)	n. e. [3,94; n. e.]	1,38 [0,73; 2,60] p = 0,3223
Westeuropa	64/122 (52,5)	5,78 [3,29; 8,80]	32/123 (26,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,26 [1,48; 3,46] p = 0,0001
Sonstige	66/132 (50,0)	6,34 [4,83; n. e.]	56/129 (43,4)	n. e. [3,68; n. e.]	1,00 [0,70; 1,43] p = 0,9763
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0161</b>
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	42/85 (49,4)	8,31 [4,21; n. e.]	30/109 (27,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,86 [1,17; 2,97] p = 0,0079
Paclitaxel	75/140 (53,6)	5,06 [4,21; 7,62]	60/107 (56,1)	2,79 [1,48; 7,43]	0,70 [0,50; 0,98] p = 0,0409
Vinflunin	36/71 (50,7)	5,78 [2,89; 10,84]	14/75 (18,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,55 [1,91; 6,58] p < 0,0001
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p &lt; 0,0001</b>
<b>Augenerkrankungen</b>					
<b>Region</b>					
Vereinigte Staaten	13/42 (31,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/39 (23,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,46 [0,62; 3,42] p = 0,3634
Westeuropa	50/122 (41,0)	n. e. [6,05; n. e.]	6/123 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	10,26 [4,40; 23,94] p < 0,0001
Sonstige	24/132 (18,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/129 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,69 [1,25; 5,79] p = 0,0092
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0048</b>

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	23/85 (27,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/109 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,13 [1,10; 4,15] p = 0,0230
Paclitaxel	33/140 (23,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/107 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,88 [1,72; 8,77] p = 0,0004
Vinflunin	31/71 (43,7)	9,95 [3,29; n. e.]	3/75 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	14,81 [4,52; 48,46] p < 0,0001
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0195</b>
<p>Quelle: (98)                      2. Datenschnitt: 30.07.2021                      a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.                      b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.                      Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.</p>					



No. of Subjects at Risk		Time (Months)											
Enfortumab:	42	25	13	7	4	4	3	3	3	2	1	0	0
Chemotherapy:	39	25	13	10	8	7	6	4	2	1	0	0	0
Enfortumab vs Chemotherapy													
Hazard Ratio (95% CI): 1.376 (0.727, 2.604)													
P-value: 0.32225													
Enfortumab Median (95% CI): 4.63 (2.96, NC)													
Chemotherapy Median (95% CI): NC (3.94, NC)													

Abbildung 452: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (100)

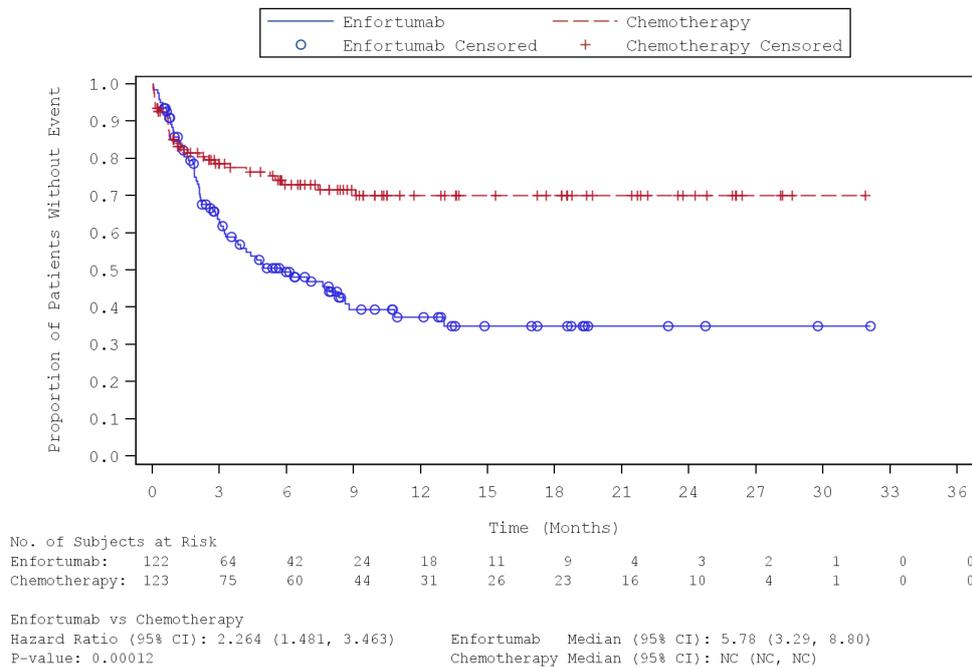


Abbildung 453: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (100)

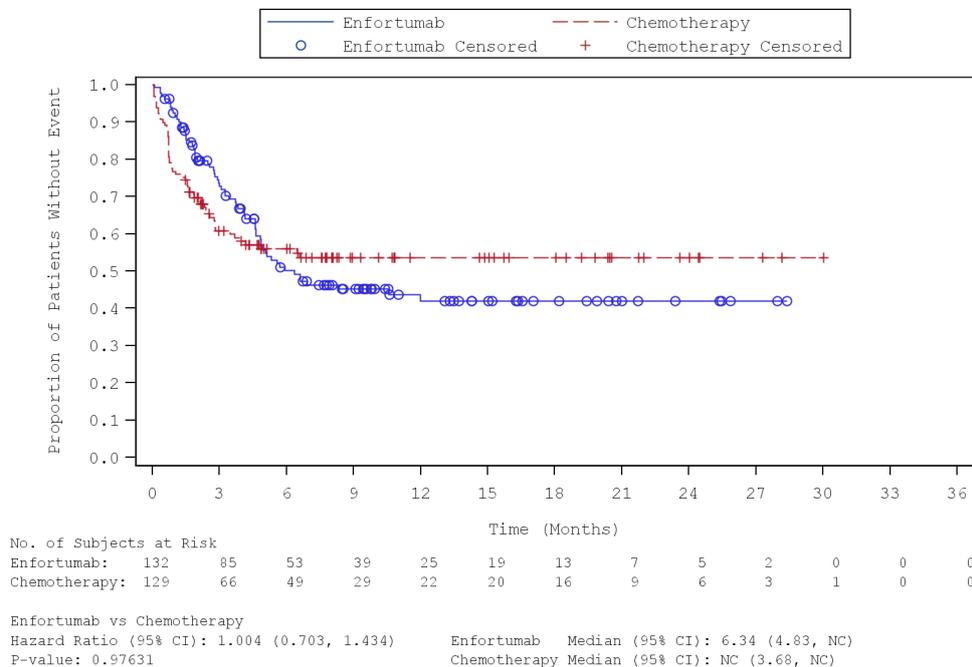


Abbildung 454: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (100)

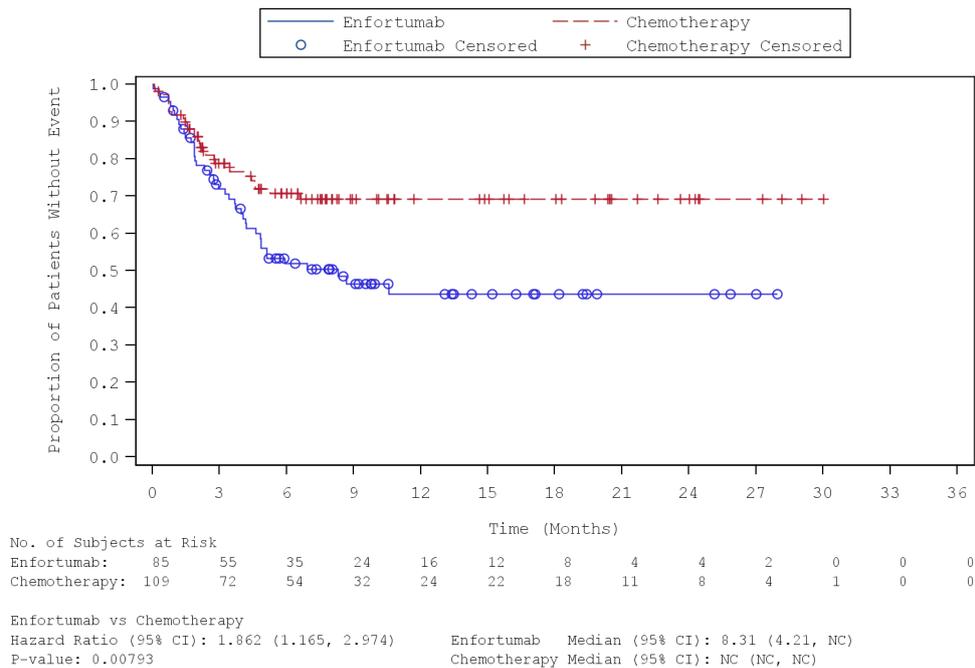


Abbildung 455: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (100)

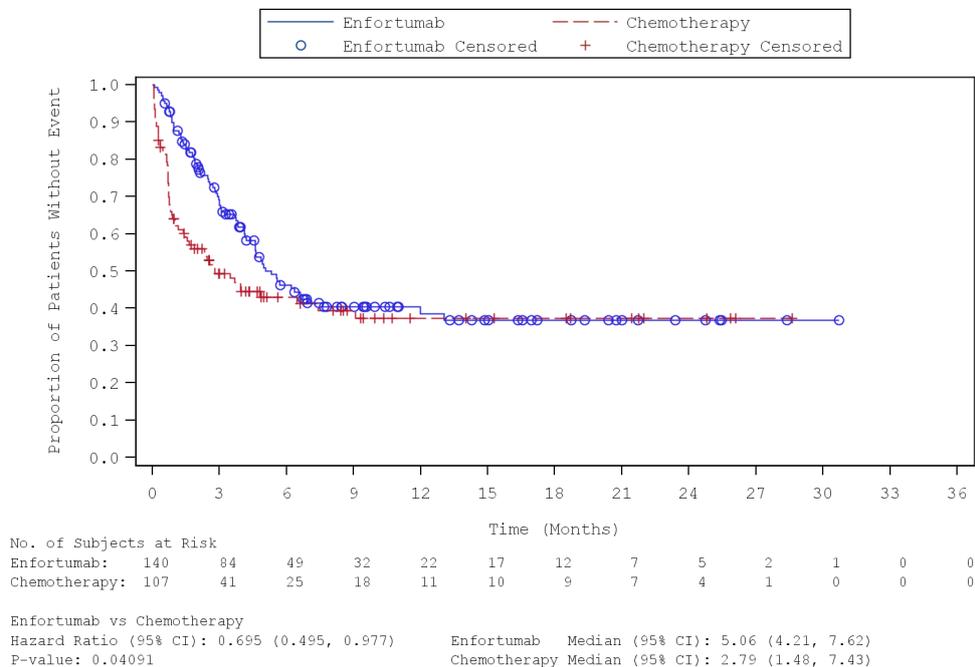


Abbildung 456: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (100)

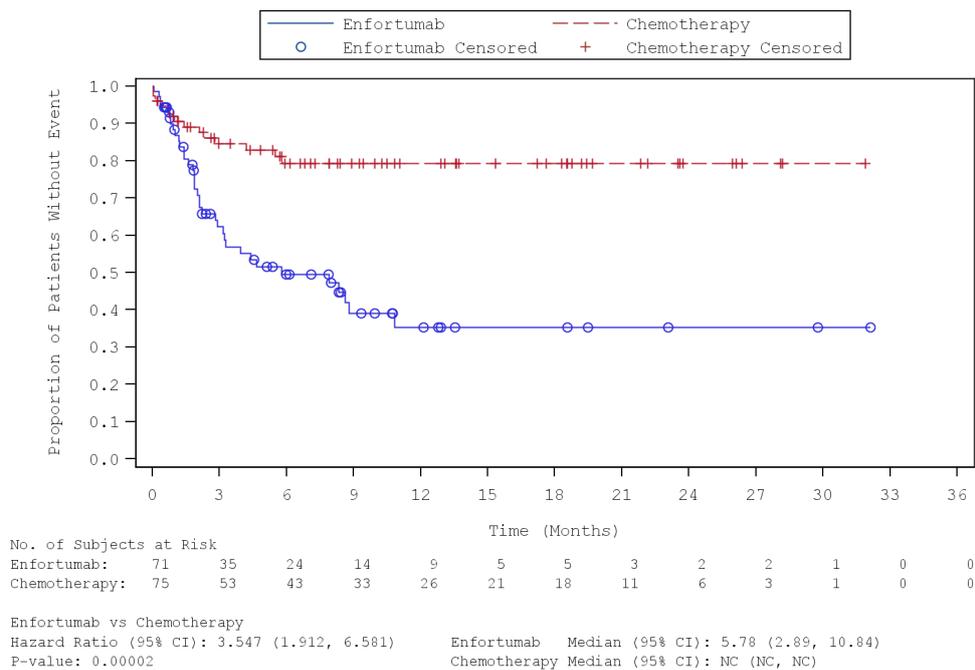


Abbildung 457: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (100)

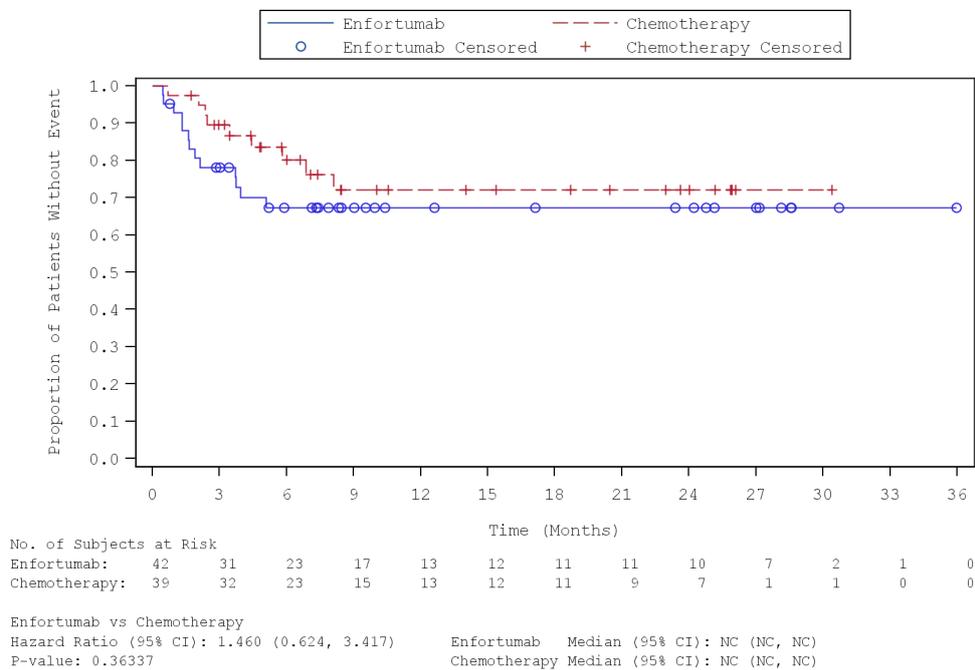


Abbildung 458: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (100)



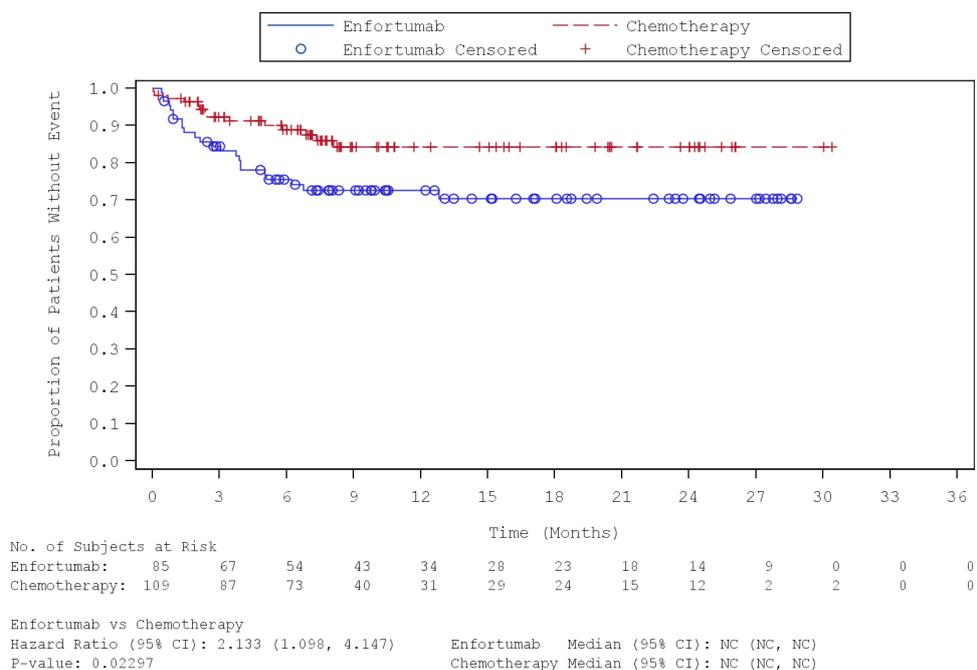


Abbildung 461: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (100)

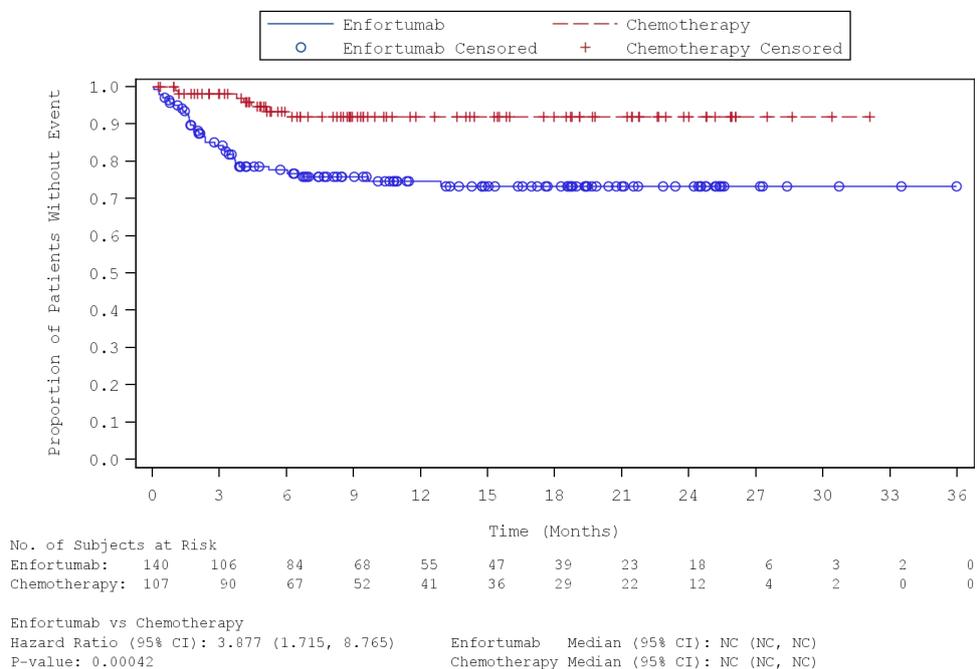


Abbildung 462: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (100)

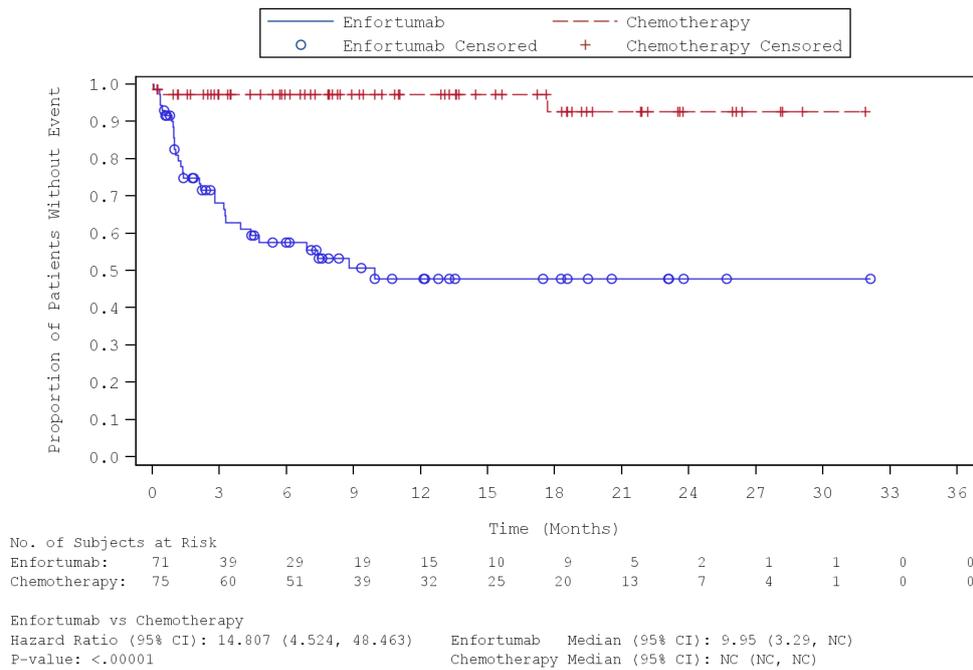


Abbildung 463: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

#### 4.3.1.3.2.13 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE von besonderem Interesse“ – RCT

Tabelle 4-183: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Periphere Neuropathie</b>					
<i>Region</i>					
Vereinigte Staaten	23/42 (54,8)	4,63 [2,96; n. e.]	16/39 (41,0)	n. e. [3,94; n. e.]	1,37 [0,73; 2,60] p = 0,3223
Westeuropa	61/122 (50,0)	6,21 [3,29; 11,99]	30/123 (24,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,28 [1,47; 3,54] p = 0,0002
Sonstige	65/132 (49,2)	6,34 [4,83; n. e.]	53/129 (41,1)	n. e. [3,94; n. e.]	1,06 [0,74; 1,52] p = 0,7436
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0297</b>
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	41/85 (48,2)	8,31 [4,21; n. e.]	29/109 (26,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,87 [1,16; 3,00] p = 0,0086
Paclitaxel	73/140 (52,1)	5,29 [4,21; 7,62]	57/107 (53,3)	3,68 [1,54; n. e.]	0,74 [0,52; 1,04] p = 0,0852
Vinflunin	35/71 (49,3)	5,78 [2,89; 11,99]	13/75 (17,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,66 [1,94; 6,93] p < 0,0001
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p &lt; 0,0001</b>
<b>Augenerkrankungen</b>					
<i>Region</i>					
Vereinigte Staaten	11/42 (26,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/39 (23,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,21 [0,50; 2,92] p = 0,6440
Westeuropa	48/122 (39,3)	n. e. [6,77; n. e.]	5/123 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	11,61 [4,62; 29,18] p < 0,0001
Sonstige	22/132 (16,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/129 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,49 [1,15; 5,41] p = 0,0173
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0019</b>

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	20/85 (23,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/109 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,84 [0,93; 3,65] p = 0,0741
Paclitaxel	31/140 (22,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/107 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,65 [1,61; 8,29] p = 0,0009
Vinflunin	30/71 (42,3)	9,95 [3,94; n. e.]	2/75 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	20,94 [5,00; 87,67] p < 0,0001
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0100</b>
Quelle: (97) Datenschnitt: 15.07.2020 a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test. b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion. Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.					

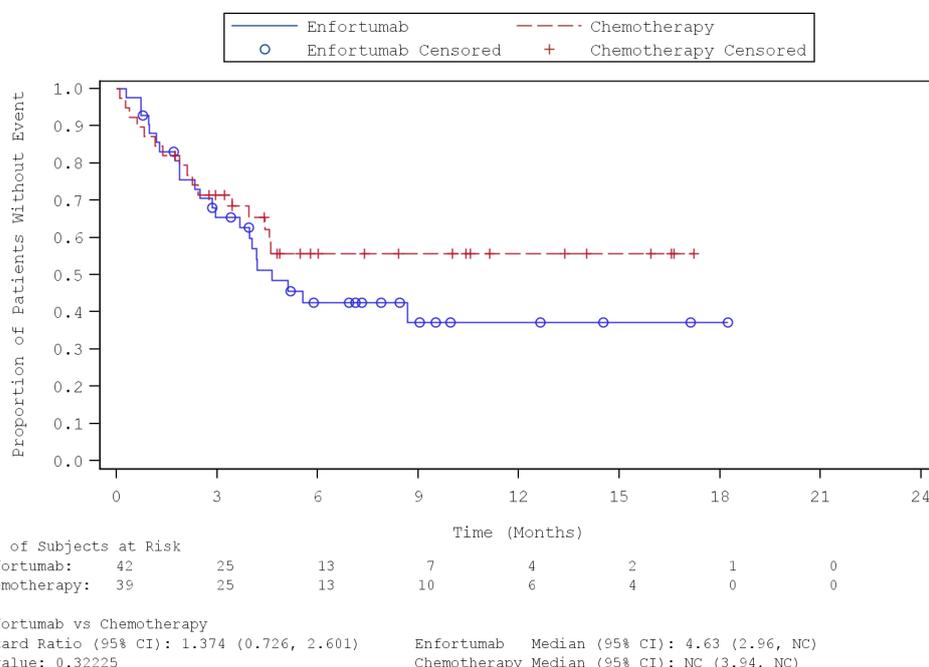


Abbildung 464: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) –

1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (99)

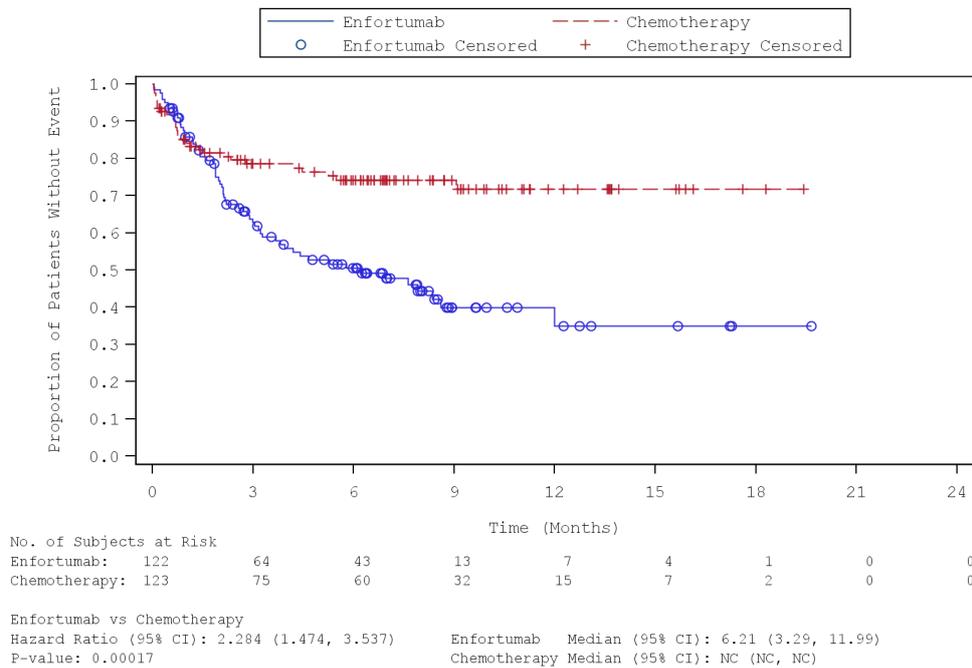


Abbildung 465: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (99)

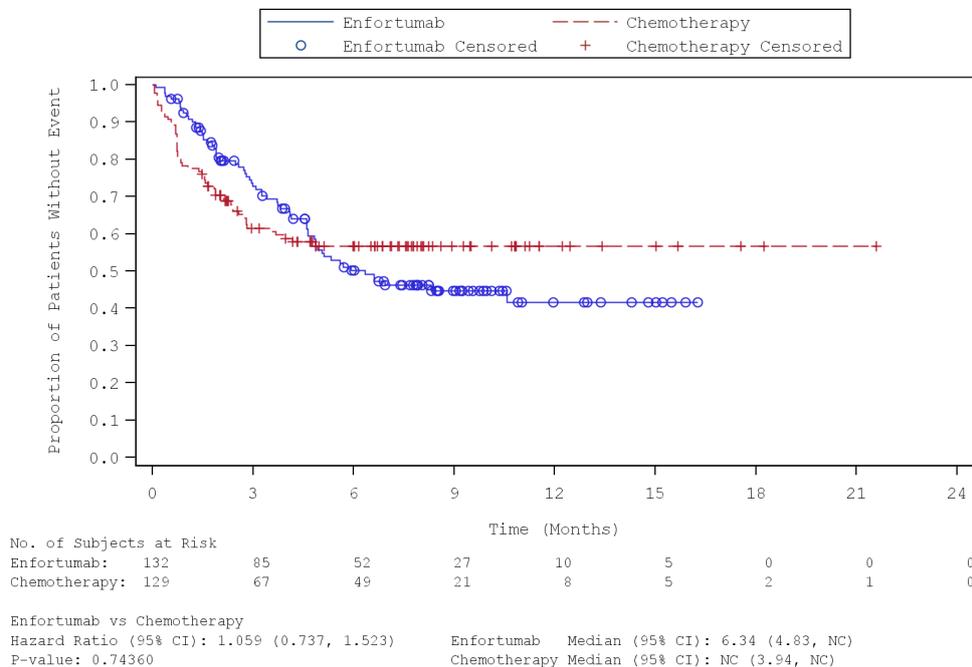


Abbildung 466: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (99)

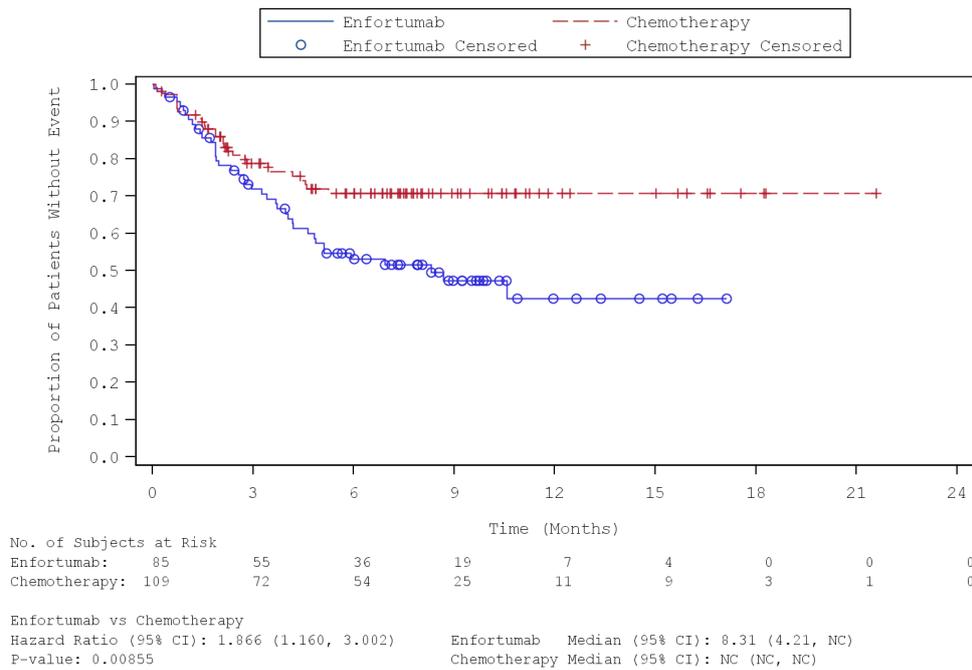


Abbildung 467: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (99)

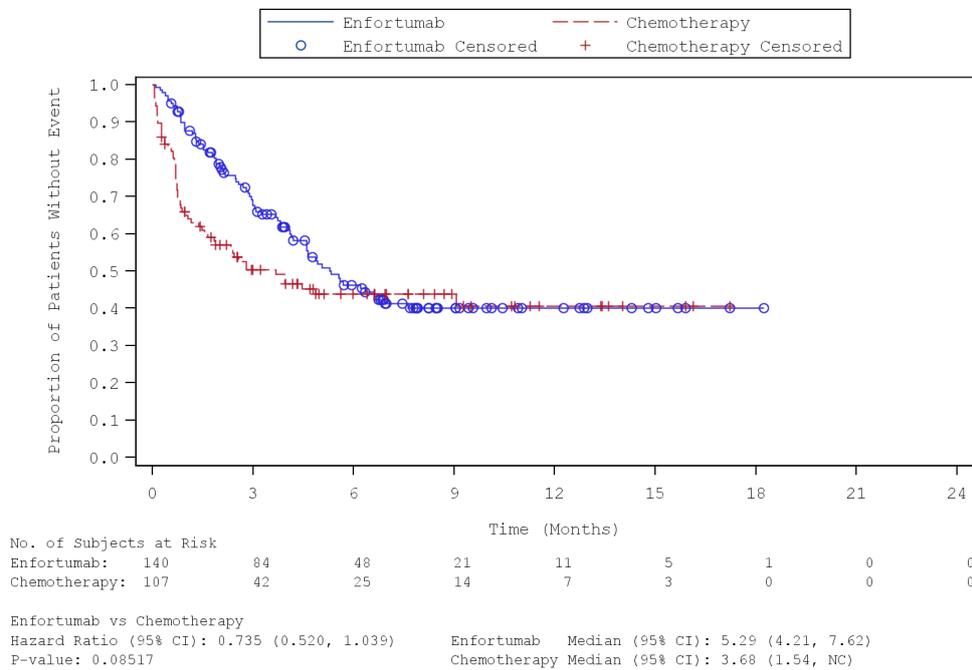


Abbildung 468: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (99)

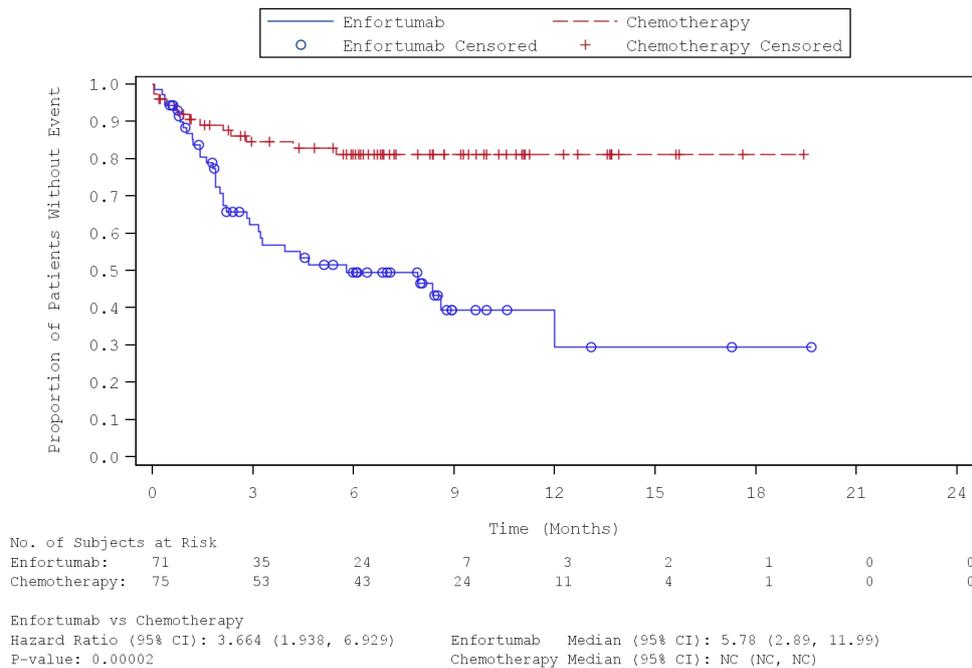


Abbildung 469: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (99)

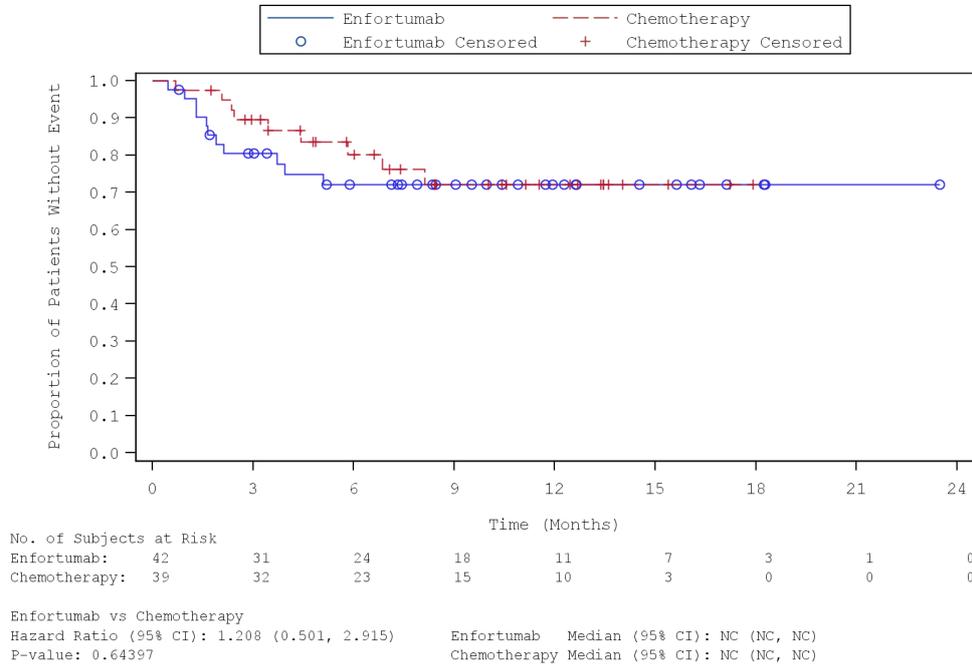


Abbildung 470: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (99)

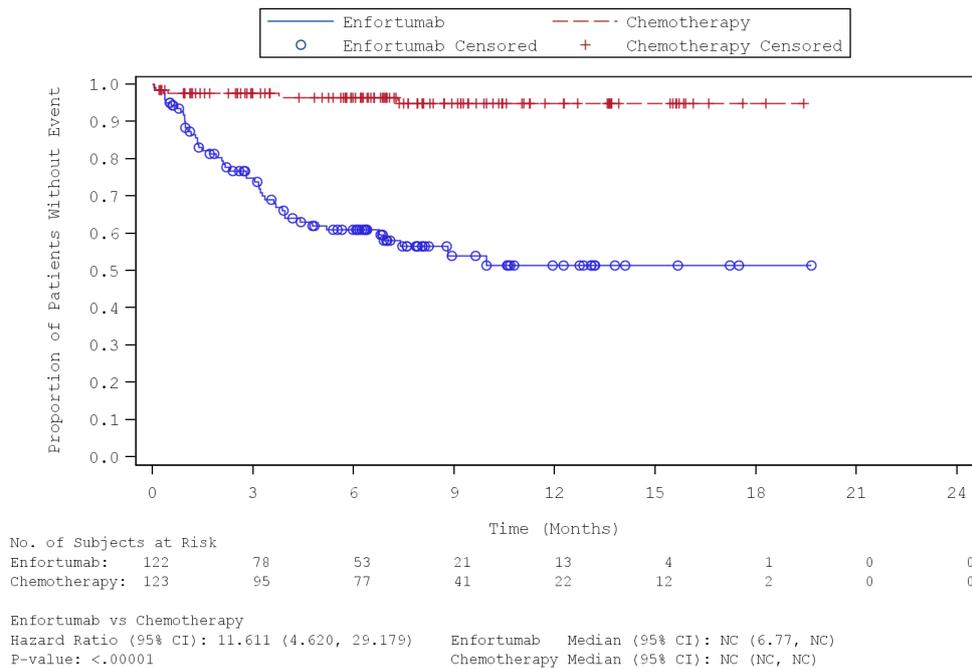


Abbildung 471: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (99)

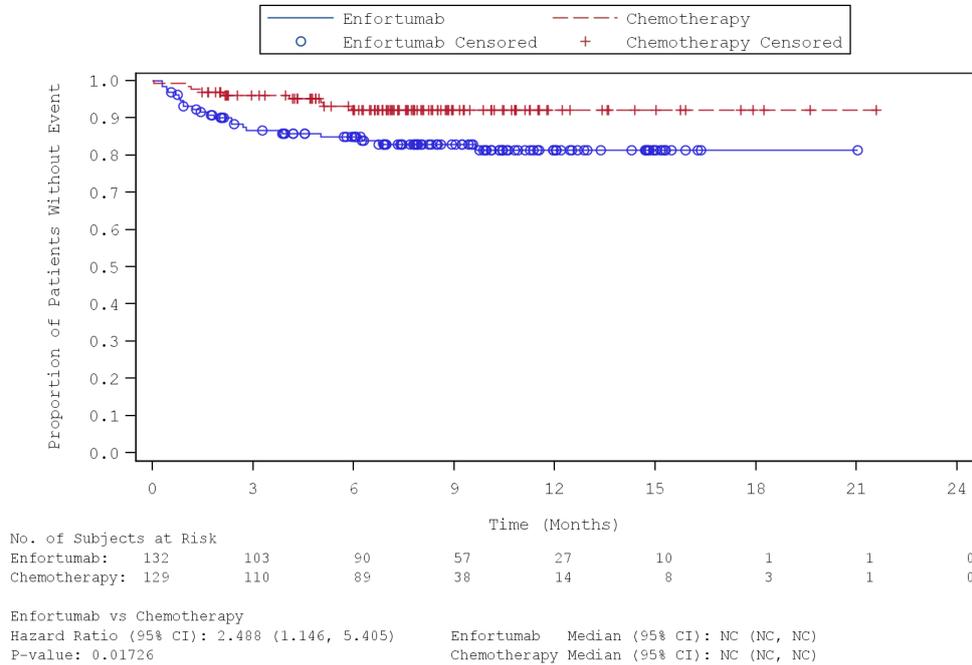


Abbildung 472: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (99)

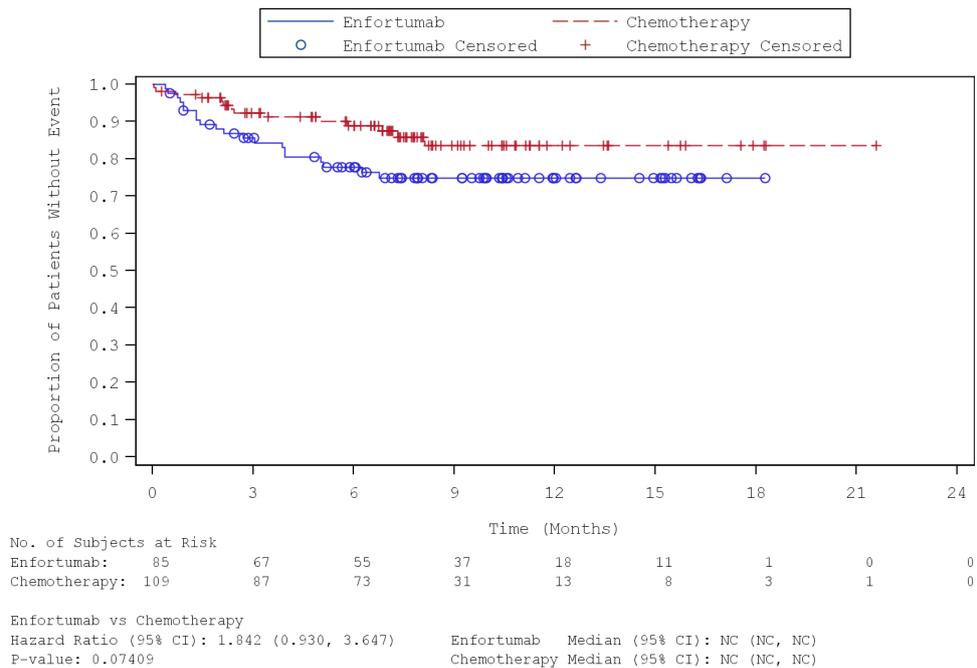


Abbildung 473: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (99)

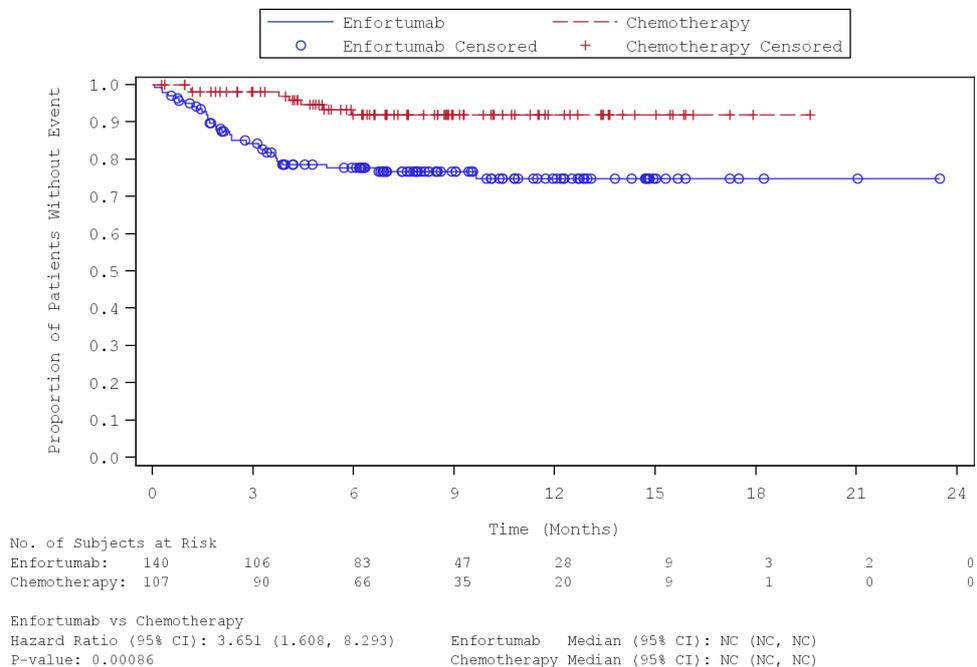


Abbildung 474: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (99)

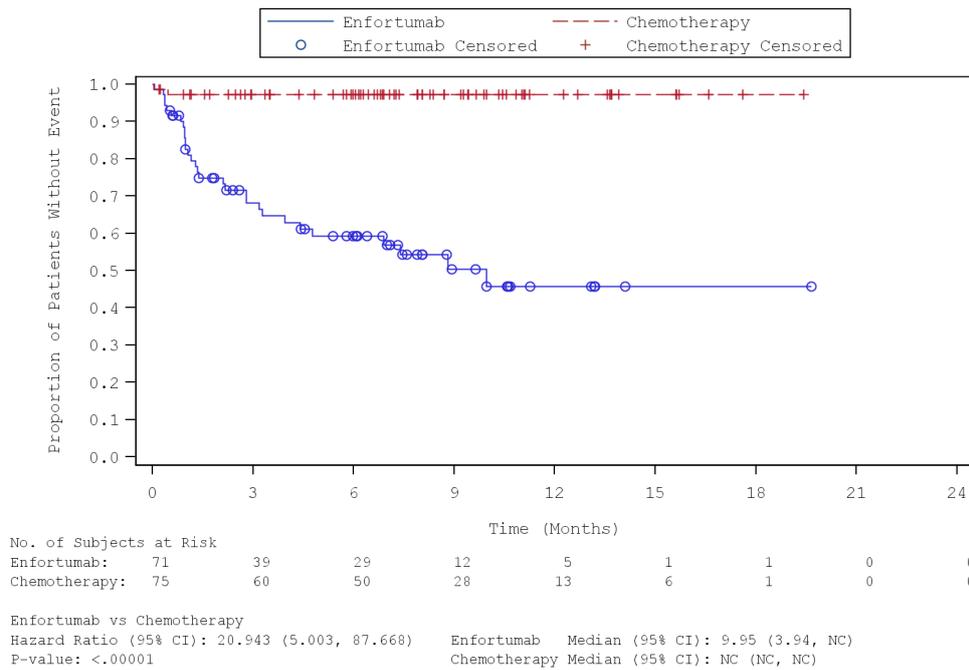


Abbildung 475: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020  
 Quelle: (99)

Tabelle 4-184: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Hyperglykämie</b>					
<b>Geschlecht</b>					
männlich	20/234 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/219 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,61 [1,58; 13,50] p = 0,0017
weiblich	2/62 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/72 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,60 [0,11; 3,29] p = 0,5931
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0470</b>
<b>Periphere Neuropathie</b>					
<b>Region</b>					
Vereinigte Staaten	23/42 (54,8)	4,63 [2,96; n. e.]	16/39 (41,0)	n. e. [3,94; n. e.]	1,38 [0,73; 2,61] p = 0,3223
Westeuropa	64/122 (52,5)	5,78 [3,29; 8,80]	32/123 (26,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,27 [1,48; 3,47] p = 0,0001
Sonstige	66/132 (50,0)	6,34 [4,83; n. e.]	55/129 (42,6)	n. e. [3,94; n. e.]	1,04 [0,73; 1,49] p = 0,8346
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0223</b>
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	42/85 (49,4)	8,31 [4,21; n. e.]	30/109 (27,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,86 [1,17; 2,98] p = 0,0079
Paclitaxel	75/140 (53,6)	5,29 [4,21; 7,62]	59/107 (55,1)	3,68 [1,54; 9,07]	0,73 [0,52; 1,02] p = 0,0714
Vinflunin	36/71 (50,7)	5,78 [2,89; 10,84]	14/75 (18,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,55 [1,92; 6,59] p < 0,0001
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p &lt; 0,0001</b>

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Augenerkrankungen</b>					
<b>Region</b>					
Vereinigte Staaten	11/42 (26,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/39 (23,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,21 [0,50; 2,92] p = 0,6440
Westeuropa	50/122 (41,0)	n. e. [6,05; n. e.]	6/123 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	10,27 [4,40; 23,97] p < 0,0001
Sonstige	24/132 (18,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/129 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,69 [1,25; 5,79] p = 0,0092
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0023</b>
<b>Chemotherapie gemäß Prüfarzt</b>					
Docetaxel	21/85 (24,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/109 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,93 [0,98; 3,79] p = 0,0544
Paclitaxel	33/140 (23,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/107 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,88 [1,71; 8,76] p = 0,0004
Vinflunin	31/71 (43,7)	9,95 [3,29; n. e.]	3/75 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	14,83 [4,53; 48,55] p < 0,0001
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0128</b>
Quelle: (98) 2. Datenschnitt: 30.07.2021 a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test. b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion. Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.					

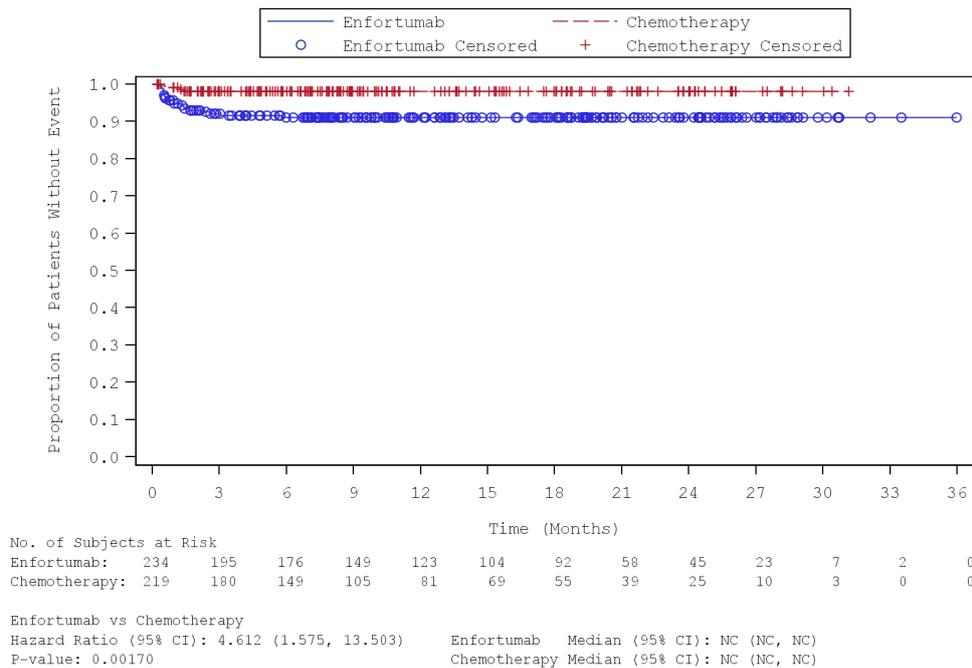


Abbildung 476: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Hyperglykämie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (100)

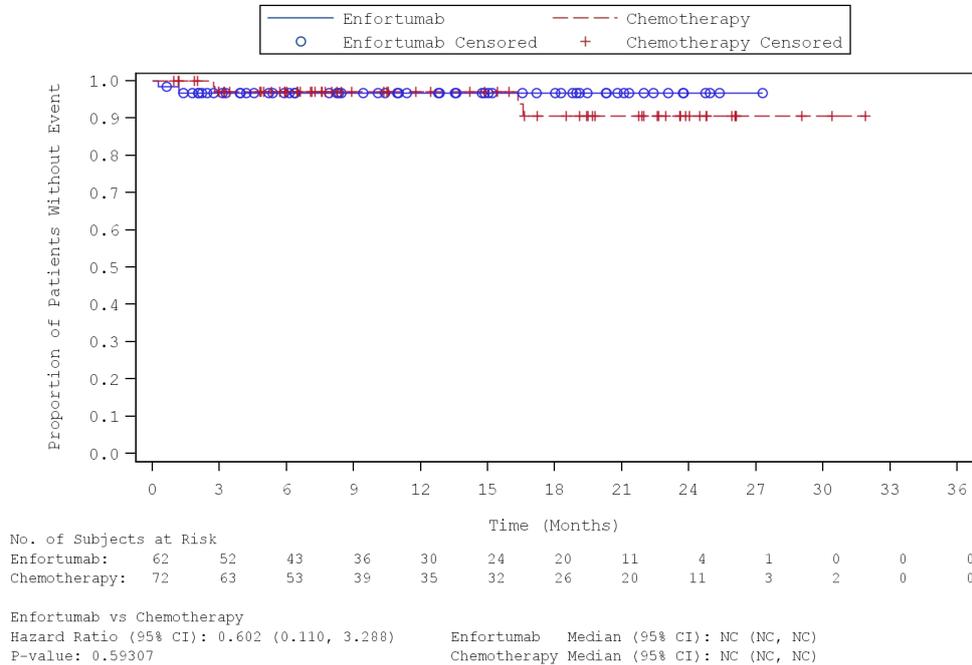


Abbildung 477: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Hyperglykämie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (100)

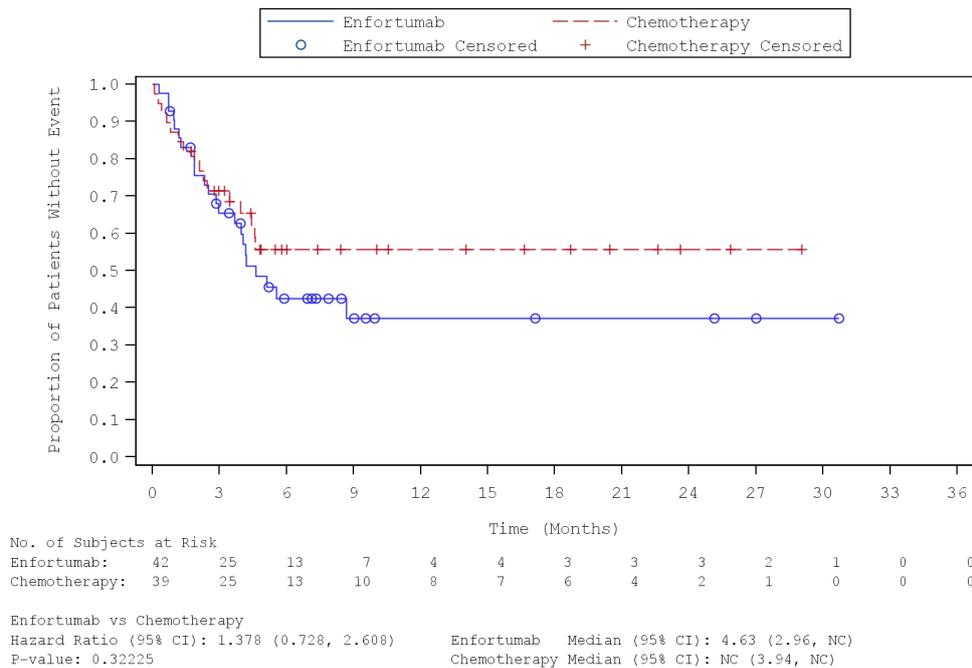


Abbildung 478: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

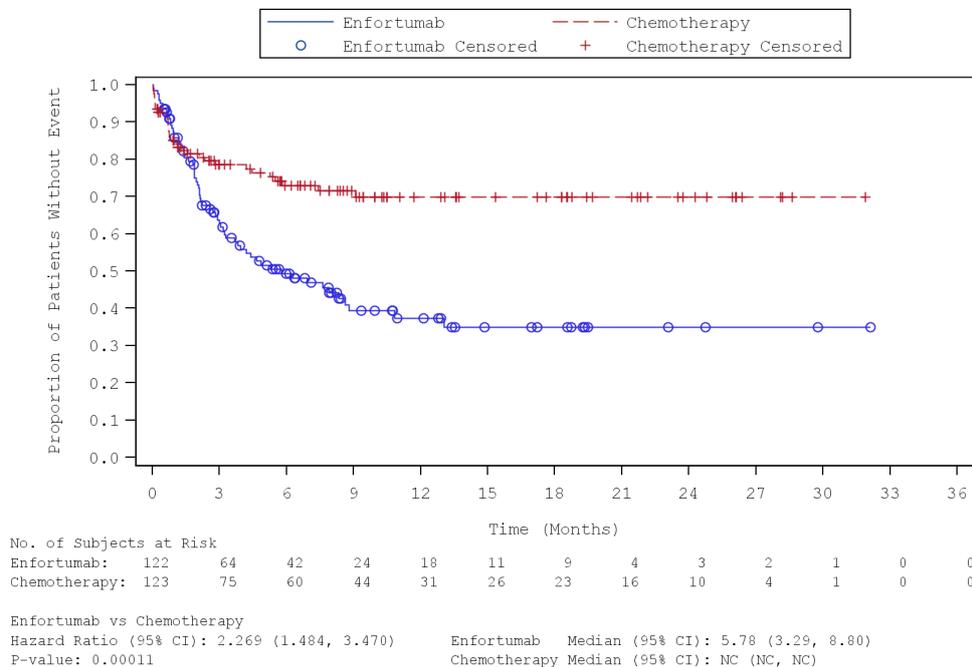


Abbildung 479: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

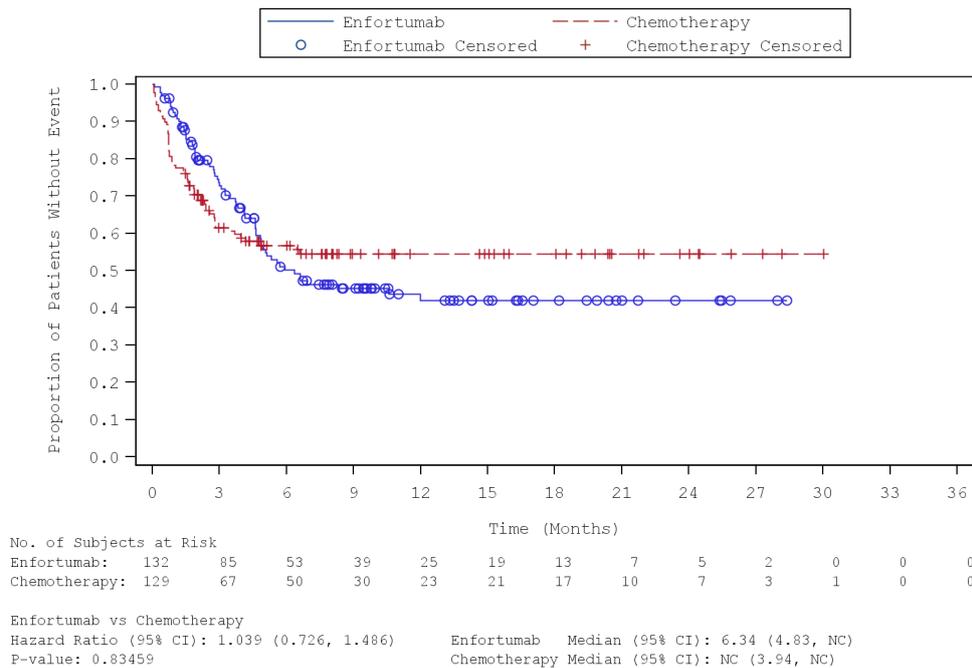


Abbildung 480: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (100)

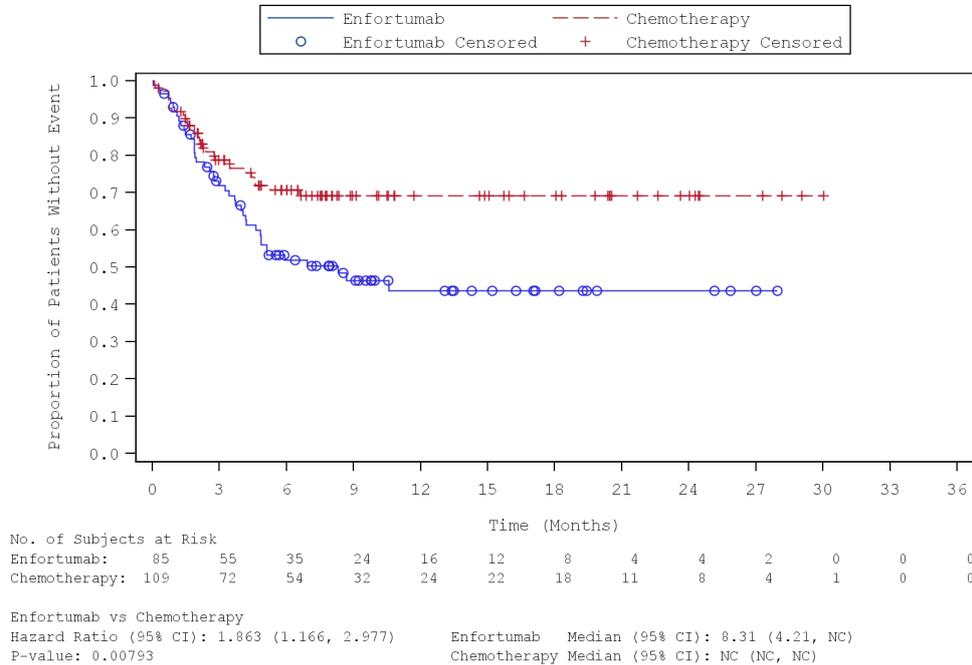


Abbildung 481: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (100)

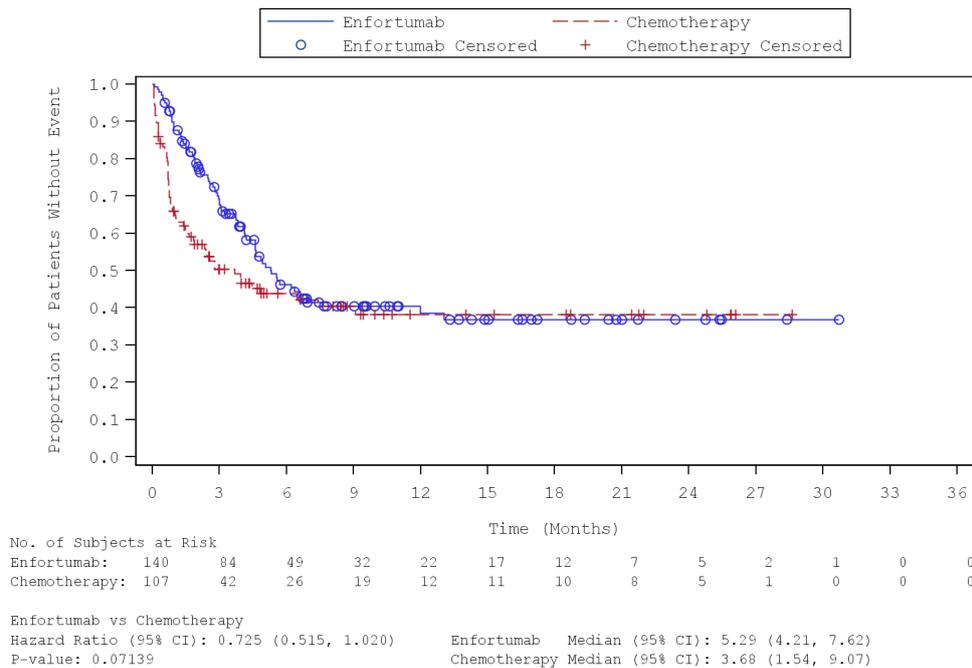


Abbildung 482: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

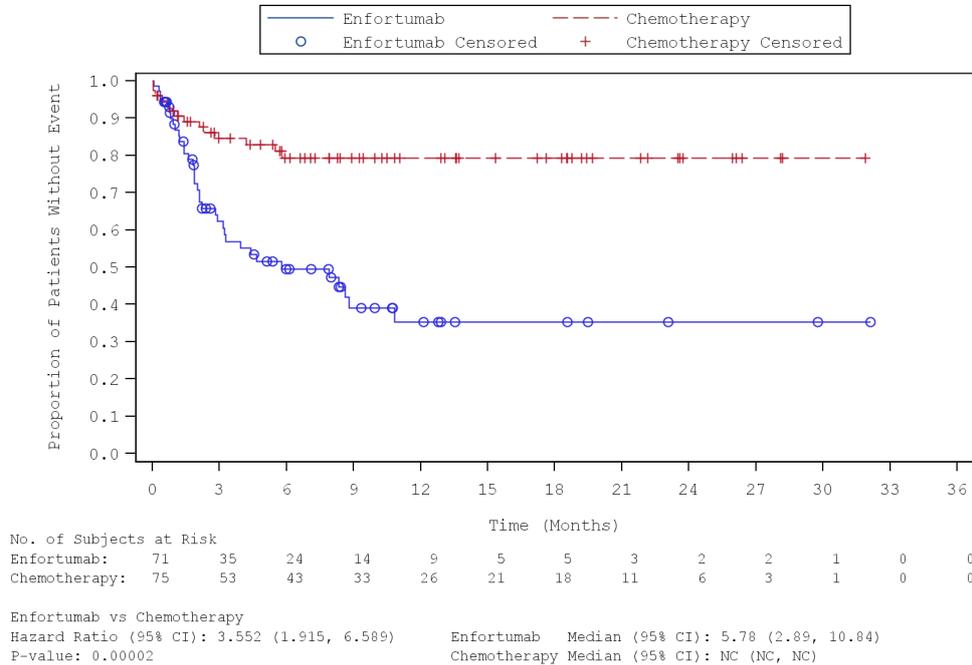


Abbildung 483: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

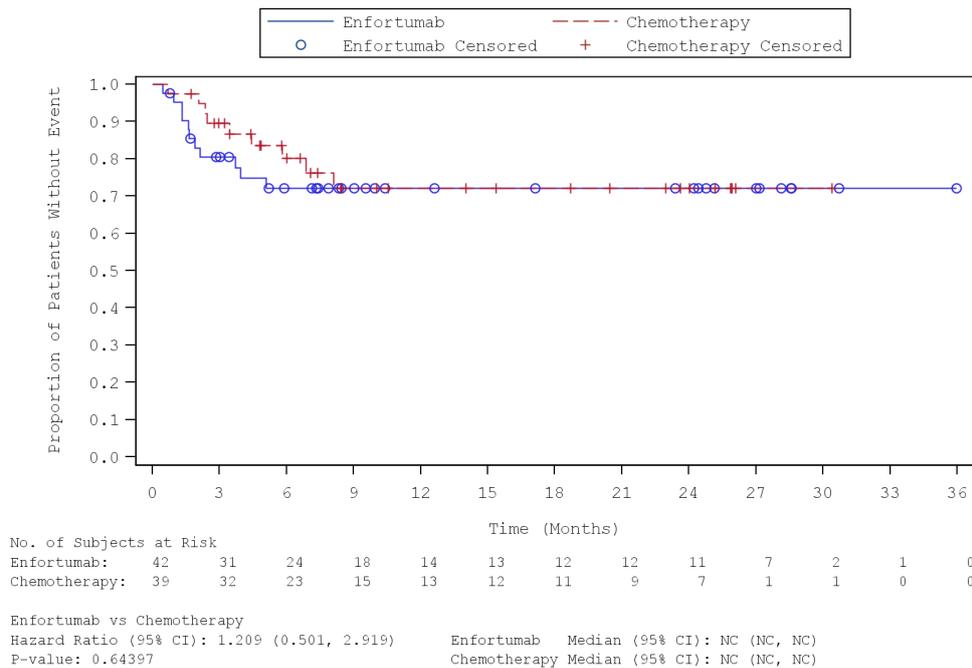


Abbildung 484: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (100)

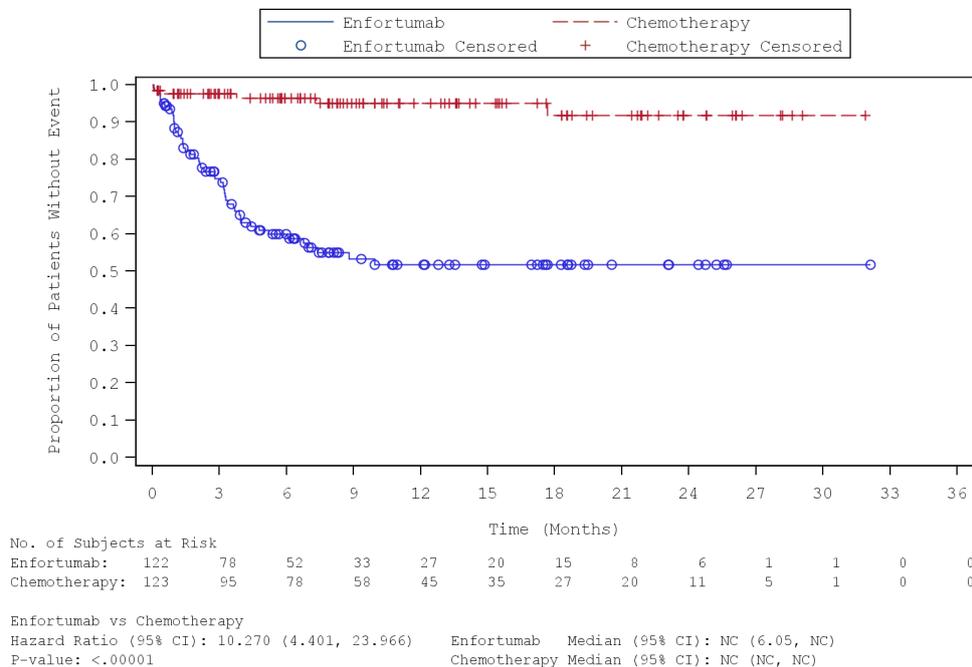


Abbildung 485: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (100)

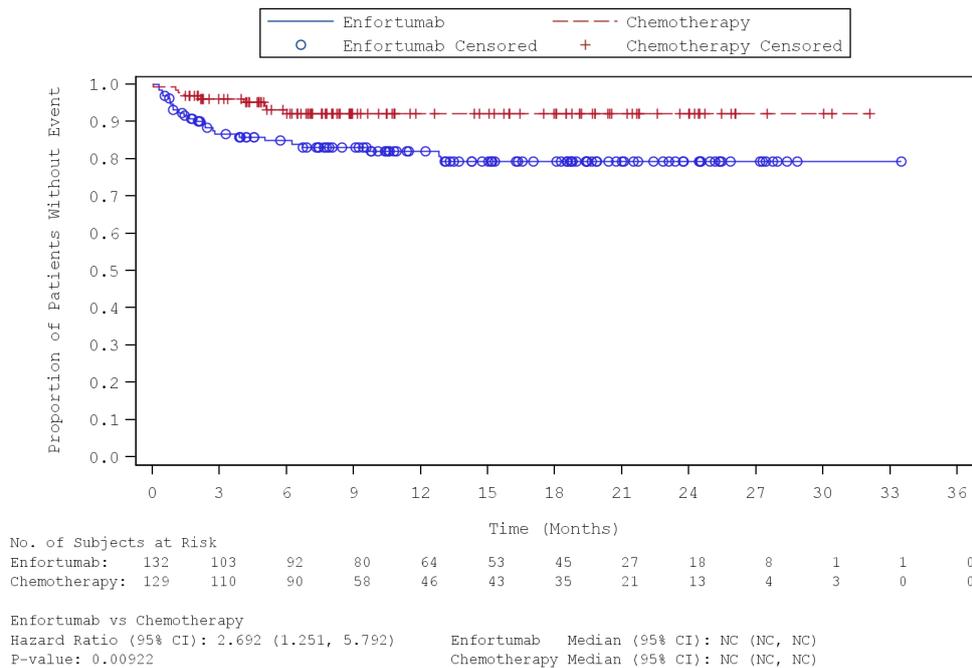


Abbildung 486: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (100)

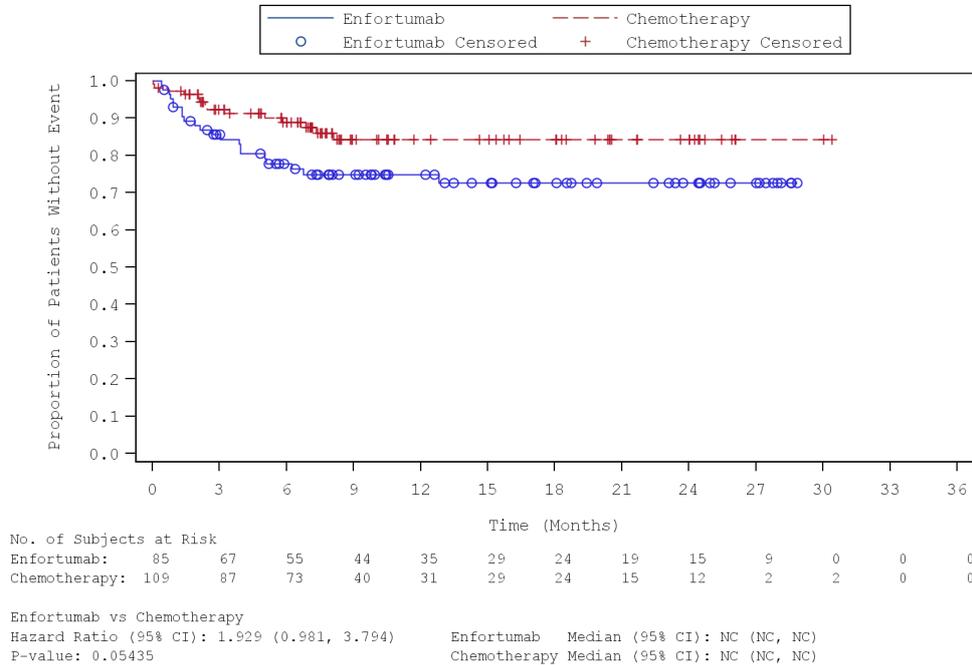


Abbildung 487: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Docetaxel)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Quelle: (100)

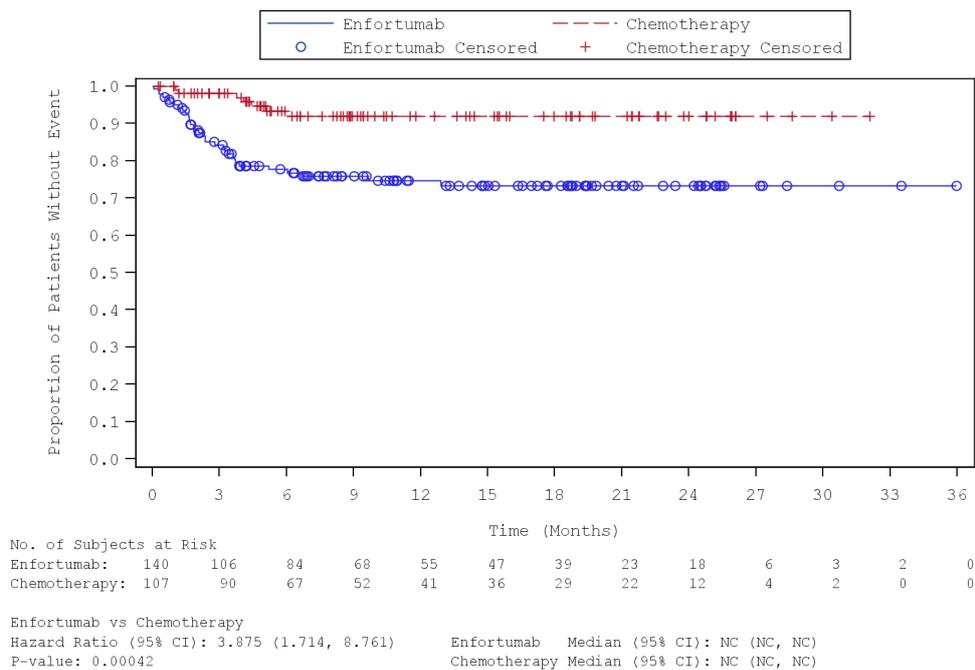


Abbildung 488: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Paclitaxel)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

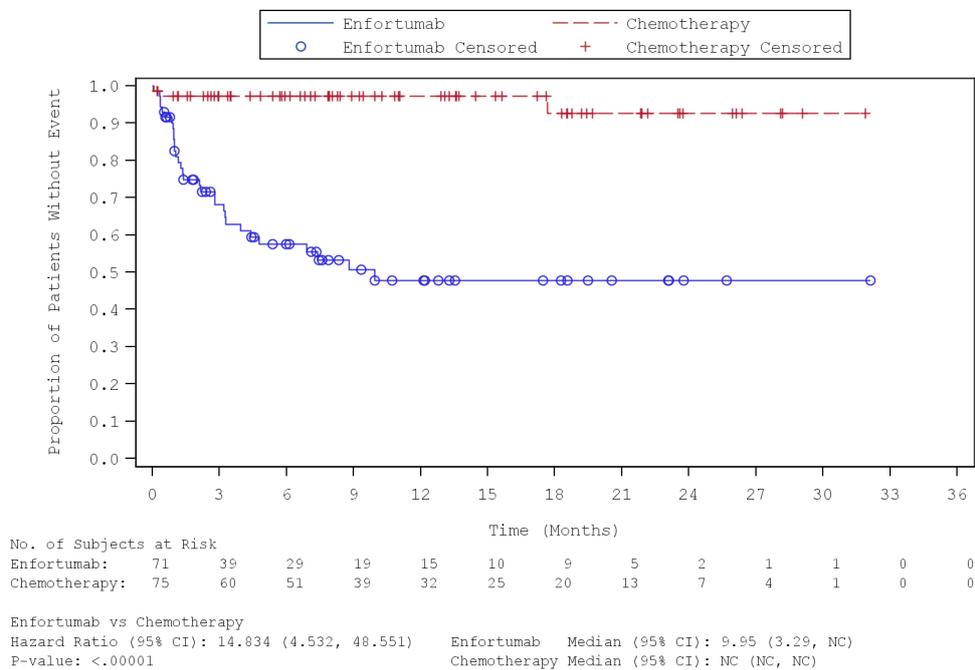


Abbildung 489: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Chemotherapie gemäß Prüfarzt (Vinflunin)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Augenerkrankungen“ (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021  
 Quelle: (100)

#### 4.3.1.3.2.14 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad $\geq 3$ ) UE von besonderem Interesse“ – RCT

Tabelle 4-185: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Periphere Neuropathie</b>					
<b>Region</b>					
Vereinigte Staaten	2/42 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/39 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,1997
Westeuropa	12/122 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/123 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,70 [1,28; 25,46] p = 0,0098
Sonstige	2/132 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/129 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,24 [0,05; 1,16] p = 0,0550
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0170</b>
Quelle: (97)					
1. Datenschnitt: 15.07.2020					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht.					

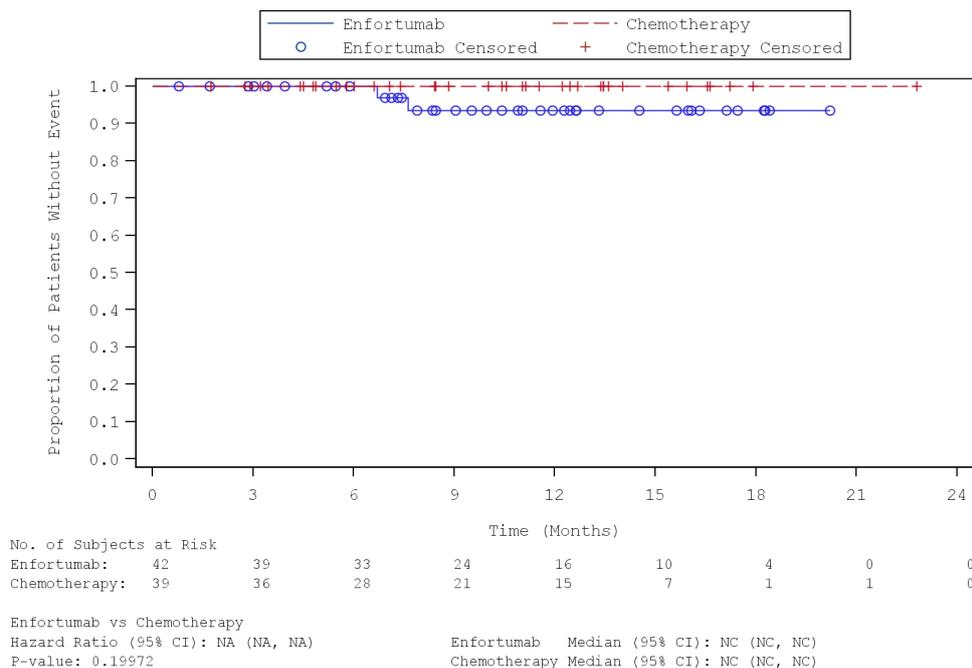


Abbildung 490: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Vereinigte Staaten)“ für den Endpunkt „Schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (99)

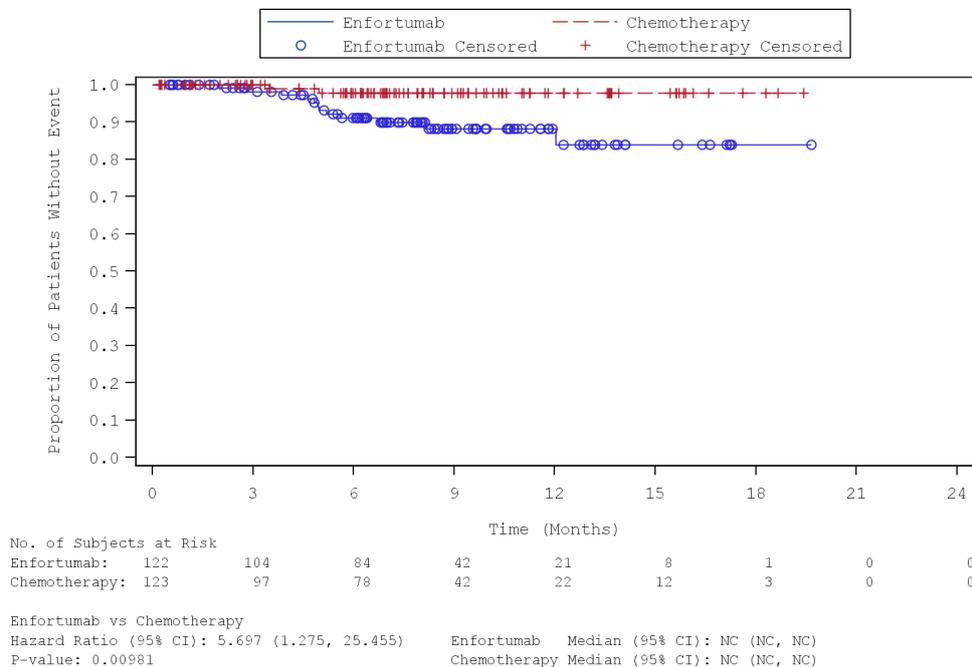


Abbildung 491: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „Schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (99)

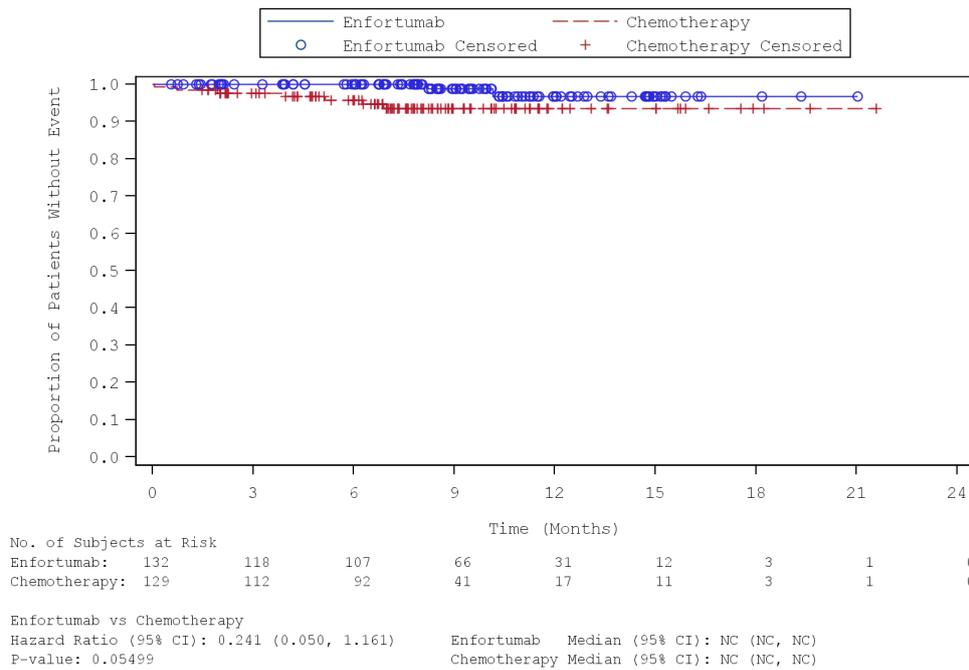


Abbildung 492: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „Schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Quelle: (99)

Tabelle 4-186: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE von besonderem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Endpunkt Studie EV-301	Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)
	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Hautreaktionen</b>					
<b>Geschlecht</b>					
männlich	37/234 (15,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/219 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	17,95 [4,32; 74,48] p < 0,0001
weiblich	7/62 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/72 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,17 [0,63; 7,40] p = 0,1553
<b>Interaktions-p-Wert<sup>b</sup></b>					<b>p = 0,0275</b>
Quelle: (98)					
2. Datenschnitt: 30.07.2021					
a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.					
b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox- Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.					
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.					



#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

##### Studie EV-301

###### *Studienbericht / Analysepläne*

1. Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Clinical Study Report: 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). Stand: 25.01.2021. 2021 (10).

2. Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). STATISTICAL ANALYSIS PLAN: Final Version 3.0. 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). Stand: 10.08.2020. 2020 (25).

3. Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Clinical Study Protocol: 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). Version 5.0. Stand: 22.01.2021. 2021 (35).

###### *Registereinträge*

4. Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT03474107. A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin Versus (vs) Chemotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301) [online]. Stand: 31.03.2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03474107> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022 (28).

5. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). EUCTR: 2017-003344-21. An Open-Label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301) [online]. Stand: NN. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003344-21/DE> [Zugriff: 05.04.2022]. 0000 (29).

6. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). ICTRP: EUCTR2017-003344-21-DE. 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) [online]. Stand: 10.05.2021. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003344-21-DE> [Zugriff: 05.04.2022]. 2021 (30).

7. Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT03474107. An Open-Label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301) [online]. Stand: 21.02.2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03474107> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022 (31)

8. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). AMIce: EUCTR2017-003344-21. An Open-Label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301) [online]. Stand: NN. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/> [Zugriff: 05.04.2022]. 0000 (32).

### ***Post-hoc Analysen***

9. Astellas Pharma. Deskriptive Angaben zu den demographischen Charakteristika, Beobachtungsdauern sowie Rücklaufquoten auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 30.03.2021. 2021. (33)

10. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Mortalität auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.04.2021. 2021. (40)

11. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Mortalität auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.04.2021. 2021. (43)

12. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Morbidität auf Basis der Studienpopulation (FAS/RES) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.04.2021. 2021. (45)

13. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Morbidität auf Basis der Studienpopulation (FAS/RES) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.04.2021. 2021. (47)

14. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO (EORTC QLQ-C30 – MID  $\geq$  10 Punkte) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 07.05.2021. 2021. (49)

15. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO (EORTC QLQ-C30 – Responderschwelle  $\geq$  15 Punkte) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 07.05.2021. 2021. (50)

16. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den PRO (EORTC QLQ-C30 – MID  $\geq$  10 Punkte) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 07.05.2021. 2021. (52)

17. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den PRO (EORTC QLQ-C30 – Responderschwelle  $\geq$  15 Punkte) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 07.05.2021. 2021. (51)

18. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO (EORTC QLQ-C30 + EQ-5D VAS – MMRM) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 05.07.2021. 2021. (53)
19. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Grafischer Verlauf) zu den PRO (EORTC QLQ-C30 + EQ-5D VAS – MMRM) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 14.05.2021. 2021. (54)
20. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO (EQ-5D VAS – MID  $\geq$  10 Punkte) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 07.05.2021. 2021. (55)
21. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO (EQ-5D VAS – MID  $\geq$  7 Punkte) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 07.05.2021. 2021. (56)
22. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO (EQ-5D VAS – Responderschwelle  $\geq$  15 Punkte) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 07.05.2021. 2021. (57)
23. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den PRO (EQ-5D VAS – MID  $\geq$  7 Punkte) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 07.05.2021. 2021. (58)
24. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den PRO (EQ-5D VAS – MID  $\geq$  10 Punkte) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 07.05.2021. 2021. (59)
25. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den PRO (EQ-5D VAS – Responderschwelle  $\geq$  15 Punkte) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 07.05.2021. 2021. (60)
26. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.04.2021. 2021. (61)
27. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.04.2021. 2021. (62)
28. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.04.2021. 2021. (65)

29. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.04.2021. 2021. (66)
30. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.05.2021. 2021. (69)
31. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.05.2021. 2021. (70)
32. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.05.2021. 2021. (73)
33. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.05.2021. 2021. (74)
34. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.05.2021. 2021. (77)
35. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.05.2021. 2021. (78)
36. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.05.2021. 2021. (81)
37. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.05.2021. 2021. (82)
38. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.04.2021. 2021. (85)
39. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.04.2021. 2021. (86)

40. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.04.2021. 2021. (89)
41. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.04.2021. 2021. (90)
42. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.04.2021. 2021. (93)
43. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.04.2021. 2021. (95)
44. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – AESI auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.05.2021. 2021. (97)
45. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – AESI auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.05.2021. 2021. (99)
46. Astellas Pharma. Deskriptive Angaben zu den demographischen Charakteristika sowie Beobachtungsdauern auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 29.11.2021. 2021. (34)
47. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Mortalität auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021. (41)
48. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Mortalität auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021. (44)
49. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Morbidität auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021. (46)
50. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Morbidität auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021. (48)
51. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021. (63)
52. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021. (64)

53. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021. (67)
54. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.11.2021. 2021. (68)
55. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021. (71)
56. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021. (72)
57. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021. (75)
58. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021. (76)
59. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021. (79)
60. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021. (80)
61. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021. (83)
62. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021. (84)
63. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021. (87)

64. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021. (88)
65. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021. (91)
66. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021. (92)
67. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021. (94)
68. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021. (96)
69. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – AESI auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021. (98)
70. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – AESI auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021. (100)
71. Astellas Pharma. Table CROSS: Summary of Crossover to Enfortumab Vedotin among Subjects Randomized to Chemotherapy. Stand: 14.01.2022. 2022. (36)
72. Astellas Pharma. Table NCAN.SM.FAS: Summary of Subsequent Anti-Cancer Therapy, by Standardized Medication Name (Full Analysis Set) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 13.01.2022. 2022. (37)
73. Astellas Pharma. Table NCAN.SM.FAS: Summary of Subsequent Anti-Cancer Therapy, by Standardized Medication Name (Full Analysis Set) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 13.01.2022. 2022. (38)

### **Publikation**

74. Powles, T., Rosenberg, J. E., Sonpavde, G. P., Loriot, Y., Duran, I. et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021; 384(12): 1125-1135 (27).

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-187: 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 Fehler!** Verweisquelle konnte nicht gefunden werden..

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-188: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-189: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-190: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-191: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.4.6.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten
- Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-192: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-193: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

**4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Tabelle 4-194: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-195: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.4.6.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-196: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-197: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.4.6.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

#### EV-301

##### ***Evidenzklassifizierung***

Die Studie EV-301 ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte aktiv-kontrollierte *Open-Label* Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu einer Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben und während oder nach der Behandlung mit PD-(L)1-Inhibitoren eine Krankheitsprogression oder ein Rezidiv zeigten, untersuchte. Insgesamt wurden 608 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (301 Patienten in die Enfortumab Vedotin-Gruppe und 307 Patienten in den Chemotherapie-Arm). Bei der Studie EV-301 handelt es sich aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsschemata der einzelnen Wirkstoffe um eine nicht-verblindete Studie in der sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte Kenntnis von der Studienmedikation hatten. Nach Erreichen des primären Zielkriteriums zum Gesamtüberleben im 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 konnten geeignete Patienten die Studie im Rahmen einer *Cross-over-Extension* fortführen. Patienten, die nicht für die *Cross-over-Extension* geeignet waren (z. B. aufgrund Initiierung einer neuen Anti-Krebs-Behandlung), setzten das *Follow-Up* gemäß Protokoll fort. Der 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 berücksichtige die *Cross-over-Extension*. Die Studie ist hinsichtlich ihres Designs der Evidenzstufe Ib zuzuordnen (9). Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliographische Literaturrecherche bestätigt.

##### ***Studienqualität***

###### *Verzerrungspotenzial auf Studienebene*

In der Studie EV-301 wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, identifiziert. Das Studiendesign sowie die Randomisierung wurden konsequent umgesetzt, und die Auswertung erfolgte umfassend und transparent. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse zu minimieren, wurde der Zugriff auf die Daten unter Berücksichtigung der Behandlungszuordnung eingeschränkt und dokumentiert. Die unverblindeten Studienergebnisse wurden vertraulich behandelt und nur aggregiert zur Verfügung gestellt. Die Interimsanalyse wurde durch ein IDAC durchgeführt und die Ergebnisse der Analyse wurden durch das IDMC überprüft. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei den Behandlern wie auch bei den Patienten wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt, da die

Endpunkterhebung und -bewertung nicht für jeden Endpunkt in gleichem Maße von dem offenen Studiendesign beeinflusst werden.

#### *Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene*

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde, mit Ausnahme der Fragebögen zum EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L, welche vom Patienten selbst ausgefüllt werden, für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Durch die Beantwortung der Fragebögen durch die Patienten bei Kenntnis der Studienmedikation ist eine potenzielle Verzerrung nicht auszuschließen, weshalb das Verzerrungspotenzial dementsprechend als hoch angenommen wurde. Für die übrigen Endpunkte wird von keiner Verzerrung durch die Kenntnis der Studienmedikation durch den Patienten sowie Prüfarzt ausgegangen, da für diese klar definierte Kriterien zur Bewertung und Beurteilung zur Verfügung stehen. Dies gilt ebenfalls für die Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse, insbesondere derjenigen mit schwerer und schwerwiegender Ausprägung. Diese Einstufung ist im Einklang mit der Bewertungspraxis des IQWiG, welches zu der Schlussfolgerung kommt, dass die fehlende Verblindung keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten besitzt.

#### **Fazit**

Für RCTs gilt nach Verfahrensordnung die Evidenzstufe Ib (9). Die Qualität der Studie und damit ihre Aussagekraft kann aufgrund des Studiendesigns und des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingeschätzt werden, d. h. die Studie besitzt eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Folglich kann für die Endpunkte mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial ein „Hinweis“ abgeleitet werden. Für die Endpunkte zum EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L besteht aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ein „Anhaltspunkt“.

#### 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin erfolgte anhand der randomisierten, kontrollierten, direkt vergleichenden Phase-III-Studie (EV-301) mit insgesamt 608 Patienten (301 Patienten [Enfortumab Vedotin] vs. 307 Patienten [Chemotherapie]) mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben. Innerhalb der Studie EV-301 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) untersucht. Die in Modul 3A – Abschnitt 3.1 hergeleitete ZVT wurde folglich adäquat umgesetzt.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene konnte als insgesamt niedrig eingestuft werden. Die Aussagekraft der Nachweise für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte wurde innerhalb der Studie EV-301 bei einem endpunktbezogenen niedrigen Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Eine Ausnahme bildeten die Fragebögen (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS), für welche eine hohe Verzerrung aufgrund der Kenntnis der Studienmedikation bei Selbstbeantwortung der Fragebögen durch die Patienten nicht ausgeschlossen werden

konnte. Entsprechend der Methoden des IQWiG wird bei Vorliegen von einer qualitativ hochwertigen Studie die Aussagekraft für einen Zusatznutzen als „Hinweis“ bzw. für Endpunkte mit einem hohen Verzerrungspotenzial als „Anhaltspunkt“ gewertet (siehe auch Abschnitt 4.4.1, Aussagekraft der Nachweise).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Weiterhin bestehen keine Anhaltspunkte, warum sich die Patienten in Deutschland in ihren Charakteristika von der Studienpopulation unterscheiden sollten.

Die nachfolgende Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens sowie dessen therapeutische Bedeutung unter Berücksichtigung des Schweregrades gemäß AM-NutzenV sowie den Schwellenwerten des IQWiG basieren primär auf den jeweils verfügbaren Ereigniszeitanalysen. Für die Studie EV-301 liegen insgesamt zwei Datenschnitte vor. Daten zum 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 sind für alle Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit verfügbar. Im Rahmen des 2. Datenschnittes vom 30.07.2021 liegen Daten zum Gesamtüberleben, dem progressionsfreien Überleben 1 sowie zur Sicherheit vor. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse von beiden Datenschnitten einbezogen,

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Die Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom befinden sich in einer palliativen Therapiesituation, in der eines der primären Therapieziele die Verlängerung des Gesamtüberlebens darstellt. Für die nahezu austherapierten Patienten gibt es keinen einheitlichen Therapiestandard, sondern nur noch wenige Behandlungsoptionen, für welche nach platinhaltiger und PD-(L)1-Inhibitor-Vorbehandlung kaum Daten vorliegen. Folglich stellt eine Verlängerung des OS für diese Patientenpopulation mit begrenzter Überlebensdauer einen Endpunkt mit hoher Patientenrelevanz dar.

In der Studie EV-301 starben insgesamt 44,5 % (134/301) der Patienten unter einer Therapie mit Enfortumab Vedotin sowie 54,4 % (167/307) der Patienten im Chemotherapie-Arm (1. Datenschnitt). Die Patienten im Enfortumab Vedotin-Arm wiesen im Median ein um 3,91 Monate (12,88 Monate [Enfortumab Vedotin] bzw. 8,97 Monate [Chemotherapie]) längeres OS auf als im Vergleichsarm. Die Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes zu versterben war unter einer Therapie mit Enfortumab Vedotin statistisch signifikant um 30 % niedriger als im Chemotherapie-Arm (HR: 0,70 (95 %-KI [0,56; 0,89]);  $p = 0,0028$ ).

In der Studie EV-301 starben zum 2. Datenschnitt insgesamt 68,8 % (207/301) der Patienten unter einer Therapie mit Enfortumab Vedotin sowie 77,2 % (237/307) der Patienten im Chemotherapie-Arm. Der Unterschied im medianen Überleben betrug 3,97 Monate zugunsten von Enfortumab Vedotin. Die Wahrscheinlichkeit zu versterben war auch im 2. Datenschnitt

unter einer Therapie mit Enfortumab Vedotin um 30 % statistisch signifikant niedriger als im Chemotherapie-Arm (HR: 0,70 (95 %-KI [0,58; 0,85]);  $p = 0,0003$ ).

Entsprechend der Arzneimittelnutzenverordnung ergibt sich auf Basis der bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens (Senkung des Risikos zu versterben um 30 %; 1. und 2. Datenschnitt) ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben 1*

Das Urothelkarzinom ist eine Erkrankung, die durch die Aggressivität hinsichtlich der Progressions- und Rezidivhäufigkeit gekennzeichnet ist. Der Eintritt einer Krankheitsprogression ist in der Regel mit einer Umstellung auf eine neue Behandlung verbunden, welcher mit neuen Nebenwirkungen behaftet sein kann. Eine Krankheitsprogression tritt häufig Monate oder Jahre, bevor das Überleben gemessen werden kann, auf. Es ist somit ein früher Indikator, ob das Ansprechen des Patienten auf eine Therapie noch anhält und damit ein entscheidender Parameter für den behandelnden Arzt, ob die von ihm gewählte Therapieoption (noch) wirksam ist. Für den Patienten ist ein Progress mit einer erheblichen psychischen Belastung verbunden. (11, 14). So kann mit Hinauszögerung einer Krankheitsprogression der Erhalt des Gesundheitszustandes bzw. der Lebensqualität / Symptomatik erreicht werden. Folglich ist dem PFS, insbesondere unter klinischen Aspekten, eine hohe Relevanz zuzumessen.

In Bezug auf das PFS 1 konnte für die Patienten unter Enfortumab Vedotin eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um mediane 1,84 Monate (Median: 5,55 Monate [Enfortumab Vedotin] vs. Median: 3,71 Monate [Chemotherapie]) im Vergleich zur Chemotherapie erreicht werden. Das HR von 0,62 (95 %-KI [0,51; 0,75];  $p < 0,0001$ ) war statistisch signifikant zugunsten von Enfortumab Vedotin. Demnach war die Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt des Datenschnittes eine Krankheitsprogression zu erfahren im Interventionsarm um 38 % niedriger im Vergleich zu einer Chemotherapie (1. Datenschnitt).

Die Verlängerung des PFS1 unter Enfortumab Vedotin war im 2. Datenschnitt mit medianen 1,84 Monaten (Median: 5,55 Monate [Enfortumab Vedotin] vs. Median: 3,71 Monate [Chemotherapie]) identisch zum 1. Datenschnitt. Die Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes eine Krankheitsprogression zu erfahren war im Interventionsarm um 37 % niedriger als unter einer Behandlung mit einer Chemotherapie (HR: 0,63 (95 %-KI [0,53; 0,76]);  $p < 0,0001$ ). Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Enfortumab Vedotin.

Auf Basis der bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens (Senkung des Risikos um 38 % [1. Datenschnitt] bzw. 37 % [2. Datenschnitt] für eine Krankheitsprogression) ergibt sich für die Studienpopulation ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

### ***Progressionsfreies Überleben 2***

Auch der Einfluss der Studienmedikation auf die Krankheitsprogression der nachfolgenden Therapie ist von unmittelbarer Patientenrelevanz, da nach der Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet kaum noch Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Eine Krankheitsprogression unter der nachfolgenden Therapie nach der Studienmedikation erfuhren 50,5 % im Enfortumab Vedotin-Arm und 63,5 % der Patienten im Chemotherapie-Arm. Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression nach Initiierung einer neuen Anti-Krebs-Therapie betrug zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes 9,63 Monate (95 %-KI [8,21; 10,58]) unter der Therapie mit Enfortumab Vedotin und 7,00 Monate (95 %-KI [6,54; 8,05]) in der Vergleichsgruppe. Dies entspricht einer Verlängerung des PFS 2 um mediane 2,63 Monate. Enfortumab Vedotin zeigte sich anhand der HR von 0,62 (95 %-KI [0,50; 0,77];  $p < 0,0001$ ) als statistisch signifikant überlegene Behandlung. Demnach war die Wahrscheinlichkeit für eine Krankheitsprogression unter der nachfolgenden Behandlung im Interventionsarm um 38 % niedriger als im Chemotherapie-Arm (1. Datenschnitt).

Folglich ergibt sich auf Ebene der Studienpopulation auf Basis der bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

### ***Ansprechen***

Die Erzielung eines Therapieansprechens stellt eines der primären Therapieziele der Behandlung dar. Das Ausbleiben eines Ansprechens resultiert zum einen in einem Therapieversagen und geht zum anderen mit einem direkten Behandlungswechsel einher. Somit stellt es ein unmittelbar relevantes Instrument zur Therapiesteuerung dar, weshalb es als direkt patientenrelevant einzustufen ist (14). Bereits auf die vorherige Therapielinie eines PD-(L)1-Inhibitors sprechen nur noch 13–21 % der Patienten an (2) und verdeutlicht die bisherigen Schwierigkeiten in der wirksamen Behandlung der Erkrankung.

In der Studie EV-301 erreichten 40,6 % der Patienten im Enfortumab Vedotin-Arm gegenüber 17,9 % der Patienten im Chemotherapie-Arm ein ORR. Insgesamt führte die Behandlung mit Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie zu einem statistisch signifikant erhöhten (RR: 2,25 (95 %-KI [1,70; 2,97]);  $p < 0,0001$ ; 1. Datenschnitt) Gesamtansprechen, welches über alle Effektschätzer hinweg beobachtet werden konnte ( $p < 0,0001$ ). Die statistisch signifikante Verdoppelung des Therapieansprechens im Enfortumab Vedotin-Arm verdeutlicht den medizinischen Nutzen der Intervention in diesem nahezu austherapierten Patientenkollektiv.

Auch die Krankheitskontrollrate war unter Enfortumab Vedotin statistisch signifikant erhöht (RR: 1,33 (95 %-KI [1,17; 1,50]);  $p < 0,0001$ ). Während im Enfortumab Vedotin-Arm 71,9 % der Patienten eine Krankheitskontrolle erreichten, lag der Anteil im Chemotherapie-Arm nur bei 53,4 % der Patienten (1. Datenschnitt).

Auf Basis der bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens (Verdoppelung der Gesamtansprechrates sowie Erhöhung der Krankheitskontrollrate um

18,5 Prozentpunkte; 1. Datenschnitt) ergibt sich für die Studienpopulation ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

### ***Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30***

Die Beurteilung der Symptomatik ist für die Patienten *per se* als patientenrelevant zu betrachten, da diese als belastend empfunden wird und das tägliche Leben einschränken kann.

In Bezug auf den generischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 konnte für die Zeit bis zur Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte in keiner der Dimensionen in der Studie EV-301 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Die Ergebnisse wurden im Rahmen der durchgeführten Sensitivitätsanalyse auf Basis der Responderschwelle  $\geq 15$  Punkte gemäß IQWiG Methodenpapier 6.0 bestätigt (1. Datenschnitt).

Insgesamt ergibt sich daher für die Symptomatik auf Ebene der Studienpopulation **kein Zusatznutzen** für Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie.

### ***Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS***

Mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D schätzen die Patienten selbständig auf einer Skala von 0–100 ihren Gesundheitszustand ein, worin sich unmittelbar die Belastung der Patienten z. B. bedingt durch eine ausgeprägte Symptomatik widerspiegelt.

Hinsichtlich des Gesundheitszustandes, beurteilt anhand der EQ-5D VAS, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MID: 7 mm – HR: 0,90 (95 %-KI [0,73; 1,11]);  $p = 0,3193$ ; MID: 10 mm – HR: 0,83 (95 %-KI [0,67; 1,04]);  $p = 0,0996$ ). Auch im Rahmen der Sensitivitätsanalyse anhand der Responderschwelle von 15 mm (HR: 0,79 (95 %-KI [0,62; 1,01]);  $p = 0,0687$ ) konnte zwischen Enfortumab Vedotin und einer Chemotherapie kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (1. Datenschnitt).

Folglich zeigt sich für den Gesundheitszustand auf Ebene der Studienpopulation **kein Zusatznutzen** für Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***EORTC QLQ-C30***

Im Erkrankungsstadium der Patienten kommt der Lebensqualität eine besondere Rolle zu. In der palliativen Situation wechselt das Behandlungsziel von der Heilung der Erkrankung hin zur Lebensverlängerung und Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomvermeidung/-kontrolle.

In der Studie EV-301 ergab sich in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 in vier der sechs Dimensionen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin. Neben dem „Globalen Gesundheitsstatus“ (HR: 0,79 (95 %-KI [0,63; 0,99]);  $p = 0,0456$ ), der „Körperlichen Funktion“ (HR: 0,78

(95 %-KI [0,62; 0,99]);  $p = 0,0405$ ) und der „Rollenfunktion“ (HR: 0,76 (95 %-KI [0,62; 0,95]);  $p = 0,0147$ ) trat auch eine Verschlechterung der „Emotionalen Funktion“ (HR: 0,73 (95 %-KI [0,56; 0,95]);  $p = 0,0188$ ) statistisch signifikant später unter Enfortumab Vedotin im Vergleich zum Chemotherapie-Arm auf. Innerhalb der Dimensionen einer kognitiven sowie sozialen Funktion ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (1. Datenschnitt).

Mit Ausnahme der „Körperlichen Funktion“ (HR: 0,78 (95 %-KI [0,60; 1,01]);  $p = 0,0578$ ) bestätigten die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse anhand der Responderschwelle  $\geq 15$  Punkte gemäß IQWiG Methodenpapier 6.0 die Ergebnisse der Primäranalyse (1. Datenschnitt).

Demnach ergibt sich für die Lebensqualität insgesamt ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen** für Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie.

### **Sicherheit**

Unerwünschte Wirkungen stellen einen individuell wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schaden für den Patienten dar, der zu Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führt oder führen kann.

### **Gesamtrate an UE**

In der Studie EV-301 wiesen insgesamt 98,0 % der Patienten im Enfortumab Vedotin-Behandlungsarm und 99,0 % der Patienten im Chemotherapie-Arm mindestens ein UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte einen numerischen Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin, welcher nicht statistisch signifikant war (HR: 0,92 (95 %-KI [0,78; 1,09]);  $p = 0,4193$ ; 1. Datenschnitt). Dies bestätigte sich auch in der progressionsbereinigten Auswertung zu den UE (HR: 0,93 (95 %-KI [0,78; 1,10]);  $p = 0,4684$ ; 1. Datenschnitt).

Mit einer Ereignisrate von 98,0 % (Enfortumab Vedotin) bzw. 99,0 % (Chemotherapie) zeigte sich auch zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes für die UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR: 0,92 (95 %-KI [0,78; 1,09]);  $p = 0,3924$ ). Dies bestätigte sich auch in der progressionsbereinigten Auswertung zu den UE (HR: 0,93 (95 %-KI [0,78; 1,10]);  $p = 0,4409$ ).

### **Gesamtrate an nicht schweren (CTCAE Grad < 3) UE**

Nahezu alle Patienten (97,6 % [Enfortumab Vedotin] bzw. 97,3 % [Chemotherapie]) in der Studie EV-301 hatten mindestens ein nicht schweres (CTCAE Grad < 3) UE. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (HR: 1,01 (95 %-KI [0,85; 1,20]);  $p = 0,7664$ ; 1. Datenschnitt) und wurde innerhalb der progressionsbereinigten Auswertung bestätigt (HR: 1,00 (95 %-KI [0,85; 1,19]);  $p = 0,8639$ ; 1. Datenschnitt).

Bei gleicher Ereignisrate im 2. Datenschnitt ergab sich keine abweichende Aussage zu den nicht schweren UE (HR: 1,01 (95 %-KI [0,85; 1,20]);  $p = 0,7845$ ) im Vergleich zum 1. Datenschnitt.

Die progressionsbereinigte Auswertung bestätigt den nicht signifikanten Unterschied (HR: 1,00 (95 %-KI [0,85; 1,18]);  $p = 0,8787$ ; 2. Datenschnitt).

### ***Gesamtrate an schweren (CTCAE Grad $\geq 3$ ) UE***

In Bezug auf die schweren (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE ergab sich ebenso kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR: 0,98 (95 %-KI [0,80; 1,19]);  $p = 0,8252$ ; 1. Datenschnitt). Das Ergebnis der Primäranalyse wurde im Rahmen der progressionsbereinigten Auswertung bestätigt (HR: 0,99 (95 %-KI [0,81; 1,21]);  $p = 0,9694$ ; 1. Datenschnitt).

Bei 73,0 % (Enfortumab Vedotin) bzw. 68,7 % (Chemotherapie) der Patienten trat zum 2. Datenschnitt mindestens ein schweres (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (HR: 0,96 (95 %-KI [0,79; 1,17]);  $p = 0,7339$ ; 2. Datenschnitt) und wurde im Rahmen der progressionsbereinigten Auswertung bestätigt (HR: 0,98 (95 %-KI [0,81; 1,20]);  $p = 0,8817$ ; 2. Datenschnitt).

### ***Gesamtrate an SUE***

In der Studie EV-301 zeigte ein vergleichbarer Anteil an Patienten je Behandlungsarm (47,0 % [Enfortumab Vedotin] vs. 45,0 % [Chemotherapie]) mindestens ein SUE. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (HR: 0,95 (95 %-KI [0,75; 1,21]);  $p = 0,6698$ ; 1. Datenschnitt). Auch auf Basis der progressionsbereinigten Auswertung der SUE konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (HR: 0,94 (95 %-KI [0,74; 1,21]),  $p = 0,6545$ ; 1. Datenschnitt).

In der Studie EV-301 ergab sich zum 2. Datenschnitt bei vergleichbarer Ereignisrate (48,3 % [Enfortumab Vedotin] vs. 46,4 % [Chemotherapie]) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR: 0,94 (95 %-KI [0,75; 1,20]);  $p = 0,6433$ ), welcher sich anhand der progressionsbereinigten Auswertung bestätigte (HR: 0,95 (95 %-KI [0,74; 1,21]),  $p = 0,6641$ ).

### ***Gesamtrate an Abbrüchen der Studienmedikation aufgrund von UE***

In Bezug auf die Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (HR: 0,91 (95 %-KI [0,63; 1,33]);  $p = 0,6266$ ; 1. Datenschnitt).

In beiden Behandlungsarmen wiesen zum 2. Datenschnitt in etwa 21 % der Patienten einen Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (HR: 0,93 (95 %-KI [0,65; 1,33]);  $p = 0,6974$ ).

### ***UE nach SOC und PT***

Bei differenzierter Betrachtung der UE nach SOC und PT zeigten sich einige statistisch signifikante Unterschiede zwischen Enfortumab Vedotin und einer Chemotherapie, welche

überwiegend von nicht schwerer Ausprägung waren. Auf Basis der generellen UE nach SOC und PT zeigte sich unter Enfortumab Vedotin neben den Vorteilen hinsichtlich der Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) sowie der Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) ein höheres Auftreten von denjenigen UE nach SOC und PT, die bereits von den UE von besonderem Interesse umfasst sind. Hinsichtlich der schweren und schwerwiegenden UE nach SOC und PT ergaben sich sowohl Vorteile als auch Nachteile unter Enfortumab Vedotin (1. und 2. Datenschnitt; siehe Tabelle 4-198).

Tabelle 4-198: Übersicht zu den UE nach SOC und PT zwischen Enfortumab Vedotin und einer Chemotherapie

Endpunkt	Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin	Statistisch signifikante Vorteile zugunsten einer Chemotherapie
UE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anämie (PT)</li> <li>○ Febrile Neutropenie (PT)</li> </ul> </li> <li>• <i>Untersuchungen (SOC)</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</li> <li>○ Leukozytenzahl erniedrigt (PT)</li> </ul> </li> <li>• Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Arthralgie (PT)</li> <li>○ Myalgie (PT)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augenerkrankungen (SOC) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Katarakt (PT)<sup>b</sup></li> <li>○ Trockenes Auge (PT)</li> <li>○ Tränensekretion verstärkt (PT)</li> <li>○ Sehen verschwommen (PT)</li> </ul> </li> <li>• <i>Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diarrhö (PT)</li> <li>○ Mundtrockenheit (PT)</li> </ul> </li> <li>• <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schüttelfrost (PT)</li> <li>○ Fatigue (PT)</li> <li>○ Gehstörung (PT)<sup>b</sup></li> <li>○ Fieber (PT)<sup>b</sup></li> </ul> </li> <li>• Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bindehautentzündung (PT)</li> </ul> </li> <li>• <i>Untersuchungen (SOC)</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alaninaminotransferase erhöht (PT)</li> <li>○ Amylase erhöht (PT)<sup>a</sup></li> <li>○ Aspartataminotransferase erhöht (PT)</li> <li>○ Blutkreatinin erhöht (PT)</li> <li>○ Gewichtsabnahme (PT)</li> </ul> </li> <li>• Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verminderter Appetit (PT)</li> <li>○ Hyperglykämie (PT)</li> </ul> </li> <li>• Erkrankungen des Nervensystems (SOC) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dysgeusie (PT)</li> <li>○ Periphere motorische Neuropathie (PT)</li> </ul> </li> </ul>

Endpunkt	Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin	Statistisch signifikante Vorteile zugunsten einer Chemotherapie
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Periphere sensomotorische Neuropathie (PT)<sup>b</sup></li> <li>○ Periphere sensorische Neuropathie (PT)</li> <li>○ Geschmacksstörung (PT)</li> <li>• Psychiatrische Erkrankungen (SOC) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Depression (PT)<sup>b</sup></li> </ul> </li> <li>• Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Akute Nierenschäden (PT)</li> </ul> </li> <li>• Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</li> <li>• Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Blase (PT)</li> <li>○ Medikamentenausschlag (PT)</li> <li>○ Trockene Haut (PT)</li> <li>○ Juckreiz (PT)</li> <li>○ Hautausschlag (PT)</li> <li>○ Hautausschlag erythematös (PT)</li> <li>○ Hautausschlag makulo-papulös (PT)</li> <li>○ Hyperpigmentierung der Haut (PT)</li> </ul> </li> </ul>
Schwere (CTCAE Grad $\geq 3$ ) UE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anämie (PT)</li> <li>○ Febrile Neutropenie (PT)</li> </ul> </li> <li>• Untersuchungen (SOC)<sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</li> <li>○ Leukozytenzahl erniedrigt (PT)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bakterielle Harnwegsinfektion (PT)<sup>b</sup></li> </ul> </li> <li>• Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Medikamentenausschlag (PT)<sup>b</sup></li> <li>○ Hautausschlag makulo-papulös (PT)</li> </ul> </li> <li>• Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hyperglykämie (PT)</li> </ul> </li> <li>• Erkrankungen des Nervensystems (SOC)<sup>b</sup></li> </ul>
SUE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Febrile Neutropenie (PT)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bakterielle Harnwegsinfektion (PT)<sup>b</sup></li> </ul> </li> <li>• Erkrankungen des Nervensystems (SOC)<sup>b</sup></li> <li>• <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Akute Nierenverletzung (PT)</li> </ul> </li> <li>• Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</li> </ul>

Endpunkt	Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin	Statistisch signifikante Vorteile zugunsten einer Chemotherapie
<p>Kursiv geschriebene SOC weisen keine statistische Signifikanz auf, sondern dienen der Zuordnung der PT zur jeweiligen SOC.</p> <p>SOC und PT ohne Fußnote wiesen in beiden Datenschnitten eine statistische Signifikanz auf</p> <p>a: Signifikanter Unterschied ausschließlich im 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</p> <p>b: Signifikanter Unterschied ausschließlich im 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p>		

### ***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse***

Mehrheitlich zeigt sich ein erhöhtes Auftreten der UE von besonderem Interesse unter Enfortumab Vedotin bei den Gesamtraten bzw. nicht schwerer Ausprägung der UE von besonderem Interesse (1. und 2. Datenschnitt; siehe Tabelle 4-199). Bei der Interpretation der Ergebnisse der UE von besonderem Interesse ist zu berücksichtigen, dass die im Chemotherapie-Arm verabreichte Prä- und Komedikation mit Kortikosteroiden einen positiven Einfluss auf das Auftreten spezifischer UE, insbesondere Hautreaktionen, nehmen kann. Weiterhin bestätigten Daten aus der Studie EV-201, dass die Patienten zum Zeitpunkt der letzten Auswertung eine Verbesserung bzw. sogar eine vollständige Wiederherstellung bezüglich peripherer Neuropathie, Hautreaktionen und Hyperglykämie hatten. So beschreibt auch die Fachinformation zu Enfortumab Vedotin Handlungsanweisungen für eine Dosismodifikation bei Auftreten von schweren Hautreaktionen, peripheren Neuropathien oder Hyperglykämien, wodurch ein Umgang mit diesen Nebenwirkungen klar definiert ist. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass sich die Unterschiede in den UE von besonderem Interesse weder in den Gesamtraten an UE (schwer, schwerwiegend, Abbruchraten) noch in der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei deutlich höherer Wirksamkeit widerspiegeln.

Tabelle 4-199: Übersicht zu den UE von besonderem Interesse zwischen Enfortumab Vedotin und einer Chemotherapie

Endpunkt	Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin	Statistisch signifikante Vorteile zugunsten einer Chemotherapie
UE von besonderem Interesse		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperglykämie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Nicht schwer</li> <li>○ Schwer</li> </ul> </li> <li>• Infusionsbedingte Reaktionen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schwer</li> </ul> </li> <li>• Periphere Neuropathien <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Nicht schwer</li> <li>○ Schwer<sup>a</sup></li> </ul> </li> <li>• Augenerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Nicht schwer</li> </ul> </li> <li>• Hautreaktionen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Nicht schwer</li> <li>○ Schwer</li> <li>○ Schwerwiegend</li> </ul> </li> </ul>
a: Effekt ausschließlich im 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 vorhanden		

### ***Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte***

Insgesamt erweist sich das Sicherheitsprofil von Enfortumab Vedotin bei deutlich überlegender Wirksamkeit vergleichbar mit der Chemotherapie. Für das Management der möglichen Nebenwirkungen gibt es in der Fachinformation klare Handlungsempfehlungen, u. a. Dosismodifikationen. Daten aus der Studie EV-201 bestätigten, dass die Patienten zum Zeitpunkt der letzten Auswertung eine Verbesserung bzw. sogar eine vollständige Wiederherstellung bezüglich peripherer Neuropathie, Hautreaktionen und Hyperglykämie hatten. Die unter Enfortumab Vedotin vermehrt auftretenden UE von besonderem Interesse bzw. übergeordneten UE nach SOC und PT, welche überwiegend von nicht schwerer Ausprägung sind, spiegeln sich zudem nicht innerhalb der Symptomatik oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten wider. Weiterhin führen diese auch nicht zu einem häufigeren Therapieabbruch der Studienmedikation unter Enfortumab Vedotin im Vergleich zu einer Chemotherapie. Insbesondere ergeben sich auch in den relevanten schweren und schwerwiegenden UE (Gesamtraten und SOC / PT) keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Folglich weisen die Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit daher insgesamt auf ein vergleichbares Sicherheitsprofil der untersuchten Behandlungsoptionen hin, wodurch sich **kein geringerer bzw. größerer Schaden** ergibt.

### Subgruppenebene

Im Rahmen der insgesamt 1.360 (1. Datenschnitt) bzw. 960 (2. Datenschnitt) durchgeführten Subgruppenanalysen konnten 91 (1. Datenschnitt) bzw. 60 (2. Datenschnitt) Belege für eine Interaktion beobachtet werden. Aufgrund der Vielzahl an durchgeführten Subgruppenanalysen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die signifikanten Interaktionstests auf das Problem des multiplen Testens zurückzuführen sind und es sich um Zufallseffekte ohne medizinische Rationale handelt. Weiterhin kann das Auftreten der Effektmodifikationen z. B. zum Geschlecht oder Alter durch die deutlich unterschiedlichen Subgruppengrößen bedingt sein. Die bei der Sicherheit verstärkt auftretende Interaktion hinsichtlich der Chemotherapie könnte auf die unterschiedlichen Sicherheitsprofile zurückgeführt werden. Für die übrigen Subgruppen liegt keine medizinische Rationale vor.

Insgesamt kann demnach nicht von einer relevanten Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppenausprägungen ausgegangen werden. Eine getrennte Betrachtung einzelner Subgruppen ist demnach nicht sachgerecht.

### Zusammenfassende Ableitung des Zusatznutzens

Für die zugrundeliegende Patientenpopulation im Anwendungsgebiet besteht ein hoher therapeutischer Bedarf:

- das lokal fortgeschrittene und metastasierte UC ist eine aggressive Erkrankung, bei welcher die 5-Jahres-Überlebensrate nur noch 5 % beträgt (4);
- auch bei aktiver Therapie setzt eine Krankheitsprogression schnell ein; mit 13–21 % spricht zudem nur ein geringer Anteil an Patienten auf die vorherigen Therapien an (2);
- für die nahezu austherapierten Patienten im Anwendungsgebiet liegt basierend auf der verfügbaren Daten- bzw. Studienlage kein Therapiestandard vor;
- daraus folgt ein hoher therapeutischer Bedarf nach einer verträglichen Therapieoption, die eine hohe Ansprechrate zeigt und die Krankheitsprogression hinauszögert, sowie folglich das Gesamtüberleben bei Erhalt der Lebensqualität verlängert.

Aus der Studie EV-301 lassen sich daher unter Berücksichtigung der gegenwärtigen Therapiesituation sowie des therapeutischen Bedarfes basierend auf den Ergebnissen des 1. und 2. Datenschnittes folgende Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ableiten:

### Mortalität: beträchtlicher Zusatznutzen

In der Studie EV-301 ergab sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil unter Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie (HR: 0,70 (95 %-KI [0,56; 0,89]);  $p = 0,0028$ ; 1. Datenschnitt). Die mediane Verlängerung des OS betrug 3,91 Monate bei einer Ereignisrate von 44,5 % unter Enfortumab Vedotin bzw. 54,4 % unter einer Chemotherapie. Das Risiko zu versterben war zum Zeitpunkt des Datenschnittes um 30 % für die Patienten unter Enfortumab Vedotin reduziert (1. Datenschnitt).

Der deutliche Vorteil im Gesamtüberleben unter Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie zeigte sich ebenfalls anhand des 2. Datenschnittes (HR: 0,70 (95 %-KI [0,58; 0,85]);  $p = 0,0003$ ). Bei einer vergleichbaren medianen Verlängerung des OS von 3,97 Monaten, war das Risiko zum Zeitpunkt des Datenschnittes zu versterben ebenfalls um 30 % für die Patienten unter Enfortumab Vedotin reduziert (2. Datenschnitt).

Angesichts der nicht kurativen Therapiesituation sowie den nur noch vereinzelt verfügbaren Behandlungsoptionen im AWG von Enfortumab Vedotin, weist der Überlebensvorteil im zugrundeliegenden Patientenkollektiv eine sehr hohe Relevanz auf.

Folglich ergibt sich für Enfortumab Vedotin in der Endpunktkategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

### **Morbidität: erheblicher Zusatznutzen**

In der Nutzenkategorie Morbidität können folgende statistisch signifikant positive Effekte zugunsten von Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie festgestellt werden:

- Erzielung einer Gesamtansprechrates von 40,6 % und damit mehr als eine Verdopplung der Ansprechrates im Vergleich zur Chemotherapie (17,9 %) (RR: 2,25 (95 %-KI [1,70; 2,97]));  $p < 0,0001$ ; 1. Datenschnitt);
- Erhöhung der Krankheitskontrollrate um 18,5 Prozentpunkte (71,9 % [Enfortumab Vedotin] vs. 53,4 % [Chemotherapie]; RR: 1,33 (95 %-KI [1,17; 1,50]));  $p < 0,0001$ ; 1. Datenschnitt);
- Senkung des Risikos für eine Krankheitsprogression um 38 % (HR: 0,62 (95 %-KI [0,51; 0,75]));  $p < 0,0001$ ; 1. Datenschnitt) bzw. 37 % (HR: 0,63 (95 %-KI [0,53; 0,76]));  $p < 0,0001$ ; 2. Datenschnitt) unter Behandlung;
- Senkung des Risikos für eine Krankheitsprogression um 38 % (HR: 0,62 (95 %-KI [0,50; 0,77]));  $p < 0,0001$ ; 1. Datenschnitt) unter der nachfolgenden Therapie.

Demnach lässt sich für Enfortumab Vedotin in der Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität: geringer Zusatznutzen**

In der Studie EV-301 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für die Gesamtskala „Globaler Gesundheitsstatus“ (HR: 0,79 (95 %-KI [0,63; 0,99]));  $p = 0,0456$ ) sowie die Dimensionen „Körperliche Funktion“ (HR: 0,78 (95 %-KI [0,62; 0,99]));  $p = 0,0405$ ), „Rollenfunktion“ (HR: 0,76 (95 %-KI [0,62; 0,95]));  $p = 0,0147$ ) und „Emotionale Funktion“ (HR: 0,73 (95 %-KI [0,56; 0,95]));  $p = 0,0188$ ) im Vergleich zur Chemotherapie (1. Datenschnitt).

Daraus ergibt sich für Enfortumab Vedotin in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

### **Sicherheit: kein geringerer bzw. höherer Schaden**

Zusammenfassend konnten hinsichtlich der relevanten Sicherheitsauswertungen (schwere und schwerwiegende UE sowie Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE) keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (1. und 2. Datenschnitt). Auch für die Gesamtrate an UE und nicht schweren UE, welche durch die Vielzahl an Laborparametern und nicht unmittelbar patientenrelevanten Bestandteilen von geringerer Relevanz sind, können keine Unterschiede festgestellt werden. Bei den Auswertungen nach SOC und PT zeigten sich vereinzelte Unterschiede, welche überwiegend von nicht schwerer Ausprägung waren. Insgesamt weisen die Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit daher auf ein vergleichbares Sicherheitsprofil der untersuchten Behandlungsoptionen hin (1. und 2. Datenschnitt).

Unter Abwägung der beobachteten Effekte, insbesondere unter Berücksichtigung der fehlenden Unterschiede hinsichtlich der Gesamtraten an schweren und schwerwiegenden UE sowie Therapieabbrüchen aufgrund von UE, ergibt sich insgesamt **kein geringerer bzw. höherer Schaden** unter Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie in der Endpunktkategorie Sicherheit.

### **Ergebnissicherheit:**

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene und der Studiengröße ist die Ergebnissicherheit des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin insgesamt als Hinweis zu bewerten. Die Effektrichtung der untersuchten Endpunkte (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) war gleichgerichtet, die Verzerrung auf Endpunktebene war mit Ausnahme der Beurteilung von Skalen niedrig. Es ergaben sich weiterhin auch keine abweichenden Schlussfolgerungen auf Grundlage der Subgruppenanalysen im Vergleich zur Ebene der Gesamtpopulation.

### **Gesamtschau:**

Die Gesamtschau der statistisch signifikant positiven Effekte im Bereich der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei vergleichbarer Sicherheit ergibt unter Berücksichtigung der beiden verfügbaren Datenschnitte einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Enfortumab Vedotin im Vergleich zu einer Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin).

Die Tabelle 4-200 gibt einen Überblick über alle Endpunkte sowie deren Ableitung des Zusatznutzens.

Tabelle 4-200: Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation

Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtüberleben</b>					
<b>Gesamtüberleben – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					Endpunktkategorie: Überlebensdauer
134/301 (44,5)	12,88 [10,58; 15,21]	167/307 (54,4)	8,97 [8,05; 10,74]	0,70 [0,56; 0,89] p = 0,0028	
<b>Gesamtüberleben – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
207/301 (68,8)	12,91 [11,01; 14,92]	237/307 (77,2)	8,94 [8,25; 10,25]	0,70 [0,58; 0,85] p = 0,0003	
<b>Morbidität</b>					
<b>Progressionsfreies Überleben</b>					
<b>Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)
201/301 (66,8)	5,55 [5,32; 5,82]	231/307 (75,2)	3,71 [3,52; 3,94]	0,62 [0,51; 0,75] p < 0,0001	
<b>Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1) – Sensitivitätsanalyse – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
204/301 (67,8)	5,55 [5,32; 6,08]	234/307 (76,2)	3,71 [3,52; 3,98]	0,62 [0,51; 0,75] p < 0,0001	
<b>Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
231/301 (76,7)	5,55 [5,32; 6,28]	248/307 (80,8)	3,71 [3,52; 3,94]	0,63 [0,53; 0,76] p < 0,0001	
<b>Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1) – Sensitivitätsanalyse – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)
238/301 (79,1)	5,55 [5,36; 6,34]	256/307 (83,4)	3,75 [3,55; 4,07]	0,63 [0,53; 0,76] p < 0,0001	
<b>Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
152/301 (50,5)	9,63 [8,21; 10,58]	195/307 (63,5)	7,00 [6,54; 8,05]	0,62 [0,50; 0,77] p < 0,0001	

Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
<b>Ansprechen – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					
<b>Gesamtansprechrte (ORR)</b>					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)
288	117 (40,6)	296	53 (17,9)	2,25 [1,70; 2,97] 3,23 [2,20; 4,73] 0,23 [0,16; 0,30] p < 0,0001	
<b>Krankheitskontrollrate (DCR)</b>					Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
288	207 (71,9)	296	158 (53,4)	1,33 [1,17; 1,50] 2,39 [1,67; 3,41] 0,19 [0,11; 0,26] p < 0,0001	
n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
<b>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					
<b>Fatigue</b>					Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome  Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
197/301 (65,4)	0,76 [0,59; 0,89]	180/307 (58,6)	0,72 [0,49; 0,82]	0,88 [0,71; 1,09] p = 0,2260	
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>					
140/301 (46,5)	1,71 [1,41; 2,37]	141/307 (45,9)	1,28 [0,99; 1,87]	0,83 [0,65; 1,05] p = 0,1210	
<b>Schmerz</b>					
165/301 (54,8)	1,08 [0,95; 1,54]	159/307 (51,8)	1,08 [0,95; 1,38]	0,87 [0,69; 1,09] p = 0,2199	
<b>Atemnot</b>					
118/301 (39,2)	4,44 [1,71; n. e.]	130/307 (42,3)	1,94 [1,51; 2,60]	0,78 [0,61; 1,01] p = 0,0553	
<b>Schlaflosigkeit</b>					
139/301 (46,2)	1,81 [1,05; 2,60]	134/307 (43,6)	1,48 [1,08; 2,33]	0,85 [0,67; 1,09] p = 0,1938	
<b>Appetitverlust</b>					
164/301 (54,5)	1,08 [0,82; 1,51]	142/307 (46,3)	1,15 [0,99; 1,71]	1,00 [0,80; 1,26] p = 0,9687	
<b>Obstipation</b>					
130/301 (43,2)	2,14 [1,28; 5,52]	109/307 (35,5)	2,69 [1,51; 8,11]	1,07 [0,83; 1,39] p = 0,5893	
<b>Diarrhö</b>					
129/301 (42,9)	2,14 [1,45; 7,49]	114/307 (37,1)	2,79 [1,58; 7,69]	1,01 [0,78; 1,30] p = 0,9381	
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>					
81/301 (26,9)	9,36 [7,56; n. e.]	72/307 (23,5)	n. e. [9,00; n. e.]	0,93 [0,67; 1,28] p = 0,6365	

Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
<b>EQ-5D VAS – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					
<b>Zeit bis zur Verschlechterung <math>\geq 7</math> mm</b>					Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (oder Folgekomplikationen)  Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen
184/301 (61,1)	1,02 [0,79; 1,25]	176/307 (57,3)	0,99 [0,79; 1,18]	0,90 [0,73; 1,11] p = 0,3193	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung <math>\geq 10</math> mm</b>					
164/301 (54,5)	1,25 [0,99; 1,68]	168/307 (54,7)	1,18 [0,99; 1,61]	0,83 [0,67; 1,04] p = 0,0996	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung <math>\geq 15</math> mm</b>					
132/301 (43,9)	2,53 [1,68; 5,52]	136/307 (44,3)	2,10 [1,51; 2,53]	0,79 [0,62; 1,01] p = 0,0687	
n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität– 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung <math>\geq 10</math> Punkte)</b>					
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>					Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität  Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
162/301 (53,8)	1,41 [1,02; 1,91]	156/307 (50,8)	0,99 [0,79; 1,18]	0,79 [0,63; 0,99] p = 0,0456	
<b>Körperliche Funktion</b>					
153/301 (50,8)	1,87 [1,25; 2,66]	151/307 (49,2)	1,45 [1,12; 1,68]	0,78 [0,62; 0,99] p = 0,0405	
<b>Rollenfunktion</b>					
174/301 (57,8)	0,99 [0,79; 1,38]	175/307 (57,0)	0,79 [0,72; 0,99]	0,76 [0,62; 0,95] p = 0,0147	
<b>Emotionale Funktion</b>					
116/301 (38,5)	5,45 [2,46; 6,54]	124/307 (40,4)	2,43 [1,48; 4,17]	0,73 [0,56; 0,95] p = 0,0188	
<b>Kognitive Funktion</b>					
155/301 (51,5)	1,71 [1,28; 2,20]	143/307 (46,6)	1,45 [1,02; 1,64]	0,91 [0,72; 1,14] p = 0,4012	
<b>Soziale Funktion</b>					
167/301 (55,5)	1,02 [0,79; 1,41]	156/307 (50,8)	0,89 [0,76; 1,08]	0,87 [0,69; 1,09] p = 0,2027	

Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens	
<b>Sicherheit</b>						
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>						
<i>Primäranalyse – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</i>						
290/296 (98,0)	0,20 [0,16; 0,23]	288/291 (99,0)	0,13 [0,10; 0,16]	0,92 [0,78; 1,09] p = 0,4193	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen  Kein geringerer bzw. größerer Schaden	
<i>Progressionsbereinigte Auswertung – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</i>						
289/296 (97,6)	0,20 [0,16; 0,23]	287/291 (98,6)	0,13 [0,10; 0,16]	0,93 [0,78; 1,10] p = 0,4684		
<i>Primäranalyse– 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</i>						
290/296 (98,0)	0,20 [0,16; 0,23]	288/291 (99,0)	0,13 [0,10; 0,16]	0,92 [0,78; 1,09] p = 0,3924		
<i>Progressionsbereinigte Auswertung – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</i>						
289/296 (97,6)	0,20 [0,16; 0,23]	287/291 (98,6)	0,13 [0,10; 0,16]	0,93 [0,78; 1,10] p = 0,4409		
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>						
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</i>						
85/296 (28,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	123/291 (42,3)	n. e. [7,06; n. e.]	0,59 [0,44; 0,77] p = 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen  Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich	
<i>Anämie (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</i>						
60/296 (20,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	87/291 (29,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,63 [0,45; 0,87] p = 0,0053		
<i>Febrile Neutropenie (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</i>						
4/296 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/291 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,23 [0,08; 0,70] p = 0,0046		
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</i>						
87/296 (29,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	128/291 (44,0)	n. e. [7,06; n. e.]	0,56 [0,43; 0,74] p < 0,0001		
<i>Anämie (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</i>						
62/296 (20,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	91/291 (31,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,61 [0,44; 0,84] p = 0,0023		
<i>Febrile Neutropenie (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</i>						
4/296 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/291 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,23 [0,08; 0,70] p = 0,0046		

Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß	
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Augenerkrankungen (SOC)</b>						
<b>Augenerkrankungen (SOC) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
80/296 (27,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	26/291 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,44 [2,20; 5,36] p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: beträchtlich	
<b>Trockene Augen (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
19/296 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/291 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,12 [1,81; 20,70] p = 0,0009		
<b>Tränensekretion verstärkt (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
30/296 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/291 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,40 [1,23; 4,70] p = 0,0084		
<b>Sehen verschwommen (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
16/296 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/291 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,20 [1,17; 8,75] p = 0,0167		
<b>Augenerkrankungen (SOC) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
86/296 (29,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	26/291 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,67 [2,36; 5,70] p < 0,0001		
<b>Katarakt (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
10/296 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,13 [0,90; 19,04] p = 0,0491		
<b>Trockene Augen (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
20/296 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/291 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,41 [1,90; 21,57] p = 0,0006		
<b>Tränensekretion verstärkt (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
34/296 (11,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/291 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,72 [1,41; 5,27] p = 0,0020		
<b>Sehen verschwommen (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
17/296 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/291 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,39 [1,25; 9,20] p = 0,0111		
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)</b>						
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)</b>						
<b>Diarrhö (PT)</b>						
103/296 (34,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	67/291 (23,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,60 [1,17; 2,18] p = 0,0028	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: beträchtlich	
<b>Mundtrockenheit (PT)</b>						
24/296 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/291 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,25 [1,40; 7,57] p = 0,0039		
<b>Diarrhö (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
106/296 (35,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	70/291 (24,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,57 [1,16; 2,12] p = 0,0036		
<b>Mundtrockenheit (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
24/296 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/291 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,25 [1,40; 7,57] p = 0,0039		

Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß	
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>						
<b>Schüttelfrost (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
17/296 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/291 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,66 [1,05; 6,75] p = 0,0326	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen  Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: gering	
<b>Fatigue (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
108/296 (36,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	78/291 (26,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [1,03; 1,84] p = 0,0318		
<b>Schüttelfrost (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
20/296 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/291 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,12 [1,25; 7,77] p = 0,0101		
<b>Fatigue (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
110/296 (37,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	81/291 (27,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,34 [1,01; 1,79] p = 0,0454		
<b>Gehstörung (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
10/296 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0044		
<b>Fieber (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
68/296 (23,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	45/291 (15,5)	n. e. [29,73; n. e.]	1,47 [1,01; 2,15] p = 0,0454		
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>						
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
152/296 (51,4)	6,08 [3,52; n. e.]	105/291 (36,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,47 [1,15; 1,89] p = 0,0023	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen  Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: beträchtlich	
<b>Bindehautentzündung (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
19/296 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	9,90 [2,30; 42,59] p = 0,0002		
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
157/296 (53,0)	5,45 [3,48; 11,33]	111/291 (38,1)	n. e. [17,68; n. e.]	1,45 [1,14; 1,85] p = 0,0028		
<b>Bindehautentzündung (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
19/296 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/291 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,57 [1,94; 22,27] p = 0,0005		

Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß	
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Untersuchungen (SOC)</b>						
<b>Alaninaminotransferase erhöht (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
27/296 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/291 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,27 [2,03; 13,72] p = 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen  Kein geringerer bzw. größerer Schaden (Effekte heben sich gegenseitig auf)	
<b>Amylase erhöht (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
11/296 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,47 [1,21; 24,73] p = 0,0133		
<b>Aspartataminotransferase erhöht (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
36/296 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/291 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,24 [2,84; 18,47] p < 0,0001		
<b>Blutkreatinin erhöht (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
26/296 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/291 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,90 [1,69; 9,01] p = 0,0006		
<b>Neutrophilenzahl erniedrigt (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
33/296 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	54/291 (18,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,51 [0,33; 0,79] p = 0,0022		
<b>Gewichtsabnahme (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
48/296 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/291 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,36 [1,40; 3,98] p = 0,0010		
<b>Leukozytenzahl erniedrigt (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
16/296 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/291 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,45 [0,25; 0,82] p = 0,0079		
<b>Alaninaminotransferase erhöht (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
27/296 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/291 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,77 [1,64; 8,67] p = 0,0008		
<b>Aspartataminotransferase erhöht (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
36/296 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/291 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,02 [2,53; 14,31] p < 0,0001		
<b>Blutkreatinin erhöht (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
28/296 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/291 (2,7)	n. e. [30,62; n. e.]	4,12 [1,79; 9,45] p = 0,0003		
<b>Neutrophilenzahl erniedrigt (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
34/296 (11,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	56/291 (19,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,49 [0,32; 0,76] p = 0,0012		
<b>Gewichtsabnahme (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
48/296 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/291 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,26 [1,35; 3,79] p = 0,0015		
<b>Leukozytenzahl erniedrigt (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
16/296 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	34/291 (11,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,41 [0,22; 0,74] p = 0,0025		

Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)</b>					
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen  Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
174/296 (58,8)	2,17 [1,41; 4,11]	126/291 (43,3)	n. e. [6,05; n. e.]	1,45 [1,15; 1,82] p = 0,0016	
<b>Verminderter Appetit (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					
121/296 (40,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	78/291 (26,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,54 [1,16; 2,05] p = 0,0026	
<b>Hyperglykämie (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					
31/296 (10,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/291 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,13 [2,14; 12,31] p < 0,0001	
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					
176/296 (59,5)	2,17 [1,41; 4,11]	131/291 (45,0)	25,33 [5,68; n. e.]	1,40 [1,12; 1,76] p = 0,0035	
<b>Verminderter Appetit (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					
123/296 (41,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	82/291 (28,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,48 [1,12; 1,96] p = 0,0056	
<b>Hyperglykämie (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					
31/296 (10,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/291 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,13 [2,14; 12,31] p < 0,0001	
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)</b>					
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen  Hinweis für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
100/296 (33,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	120/291 (41,2)	n. e. [8,02; n. e.]	0,68 [0,52; 0,89] p = 0,0053	
<b>Arthralgie (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					
20/296 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	36/291 (12,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,48 [0,28; 0,83] p = 0,0079	
<b>Myalgie (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					
15/296 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/291 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,43 [0,24; 0,80] p = 0,0062	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					
106/296 (35,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	123/291 (42,3)	28,32 [14,85; n. e.]	0,71 [0,55; 0,92] p = 0,0109	
<b>Arthralgie (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					
29/296 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	41/291 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,61 [0,38; 0,98] p = 0,0407	
<b>Myalgie (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					
15/296 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	35/291 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,40 [0,22; 0,73] p = 0,0022	

Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß	
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>						
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
189/296 (63,9)	2,83 [2,20; 3,68]	137/291 (47,1)	6,97 [3,94; n. e.]	1,42 [1,14; 1,78] p = 0,0017	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen  Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: beträchtlich	
<b>Dysgeusie (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
74/296 (25,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/291 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,41 [2,13; 5,46] p < 0,0001		
<b>Periphere motorische Neuropathie (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
11/296 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = 0,0030		
<b>Periphere sensorische Neuropathie (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
102/296 (34,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	66/291 (22,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,42 [1,04; 1,95] p = 0,0244		
<b>Geschmacksstörung (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
11/296 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = 0,0008		
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
192/296 (64,9)	2,83 [2,20; 3,68]	139/291 (47,8)	6,93 [3,94; n. e.]	1,43 [1,14; 1,78] p = 0,0015		
<b>Dysgeusie (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
75/296 (25,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	24/291 (8,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,28 [2,07; 5,21] p < 0,0001		
<b>Periphere motorische Neuropathie (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
13/296 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0010		
<b>Periphere sensomotorische Neuropathie (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
9/296 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,14 [0,89; 19,20] p = 0,0485		
<b>Periphere sensorische Neuropathie (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
105/296 (35,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	68/291 (23,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,42 [1,05; 1,93] p = 0,0233		
<b>Geschmacksstörung (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
11/296 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0008		
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>						
<b>Depression (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
11/296 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,15 [1,14; 23,27] p = 0,0176	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen  Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: gering	

Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>					
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen  Kein geringerer bzw. größerer Schaden
75/296 (25,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	52/291 (17,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,44 [1,01; 2,05] p = 0,0436	
<b>Akute Nierenschäden (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					
19/296 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/291 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,34 [1,02; 5,34] p = 0,0382	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					
84/296 (28,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	57/291 (19,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,46 [1,04; 2,05] p = 0,0276	
<b>Akute Nierenschäden (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					
20/296 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/291 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,17 [0,99; 4,77] p = 0,0483	
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>					
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen  Kein geringerer bzw. größerer Schaden
101/296 (34,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	68/291 (23,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,48 [1,09; 2,02] p = 0,0119	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					
102/296 (34,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	74/291 (25,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [1,02; 1,87] p = 0,0348	
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>					
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen  Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
237/296 (80,1)	0,66 [0,49; 0,79]	150/291 (51,5)	3,12 [1,41; n. e.]	2,22 [1,80; 2,73] p < 0,0001	
<b>Blase (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					
9/296 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,90 [1,13; 70,27] p = 0,0120	
<b>Medikamentenausschlag (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					
26/296 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/291 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,77 [2,36; 19,39] p < 0,0001	
<b>Trockene Haut (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					
50/296 (16,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/291 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,64 [2,41; 8,93] p < 0,0001	
<b>Juckreiz (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					
102/296 (34,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/291 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,36 [3,93; 10,30] p < 0,0001	

Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß	
<b>Hautausschlag (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
50/296 (16,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/291 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,06 [1,77; 5,32] p < 0,0001	Fortsetzung: Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: beträchtlich	
<b>Hautausschlag erythematös (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
10/296 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	9,79 [1,25; 76,58] p = 0,0075		
<b>Hautausschlag makulo-papulös (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
50/296 (16,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/291 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	9,40 [4,01; 22,01] p < 0,0001		
<b>Hyperpigmentierung der Haut (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
19/296 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	20,70 [2,76; 155,15] p < 0,0001		
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
238/296 (80,4)	0,62 [0,49; 0,79]	155/291 (53,3)	2,86 [1,41; 12,22]	2,16 [1,76; 2,65] p < 0,0001		
<b>Blase (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
9/296 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,89 [1,13; 70,21] p = 0,0121		
<b>Medikamentenausschlag (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
26/296 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/291 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,69 [1,92; 11,44] p = 0,0002		
<b>Trockene Haut (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
53/296 (17,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/291 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,27 [2,32; 7,87] p < 0,0001		
<b>Juckreiz (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
103/296 (34,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/291 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,82 [3,66; 9,25] p < 0,0001		
<b>Hautausschlag (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
52/296 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/291 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,55 [1,53; 4,23] p = 0,0002		
<b>Hautausschlag erythematös (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
10/296 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	9,69 [1,24; 75,76] p = 0,0079		
<b>Hautausschlag makulo-papulös (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
52/296 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/291 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,21 [3,41; 15,25] p < 0,0001		
<b>Hyperpigmentierung der Haut (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
20/296 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	10,89 [2,54; 46,75] p = 0,0001		

Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
<b>Nicht schwere (CTCAE Grad &lt; 3) unerwünschte Ereignisse</b>					
<i>Primäranalyse – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</i>					Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen  Kein geringerer bzw. größerer Schaden
289/296 (97,6)	0,20 [0,16; 0,26]	283/291 (97,3)	0,13 [0,13; 0,16]	1,01 [0,85; 1,20] p = 0,7664	
<i>Progressionsbereinigte Auswertung – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</i>					
289/296 (97,6)	0,20 [0,16; 0,26]	283/291 (97,3)	0,13 [0,13; 0,16]	1,00 [0,85; 1,19] p = 0,8639	
<i>Primäranalyse – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</i>					
289/296 (97,6)	0,20 [0,16; 0,23]	283/291 (97,3)	0,13 [0,13; 0,16]	1,01 [0,85; 1,20] p = 0,7845	
<i>Progressionsbereinigte Auswertung – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</i>					
289/296 (97,6)	0,20 [0,16; 0,26]	283/291 (97,3)	0,13 [0,13; 0,16]	1,00 [0,85; 1,18] p = 0,8787	
<b>Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse</b>					
<i>Primäranalyse – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</i>					Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen  Kein geringerer bzw. größerer Schaden
211/296 (71,3)	1,77 [1,28; 2,27]	194/291 (66,7)	1,45 [0,95; 2,17]	0,98 [0,80; 1,19] p = 0,8252	
<i>Progressionsbereinigte Auswertung – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</i>					
206/296 (69,6)	1,81 [1,28; 2,33]	189/291 (64,9)	1,68 [1,18; 2,37]	0,99 [0,81; 1,21] p = 0,9694	
<i>Primäranalyse– 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</i>					
216/296 (73,0)	1,77 [1,28; 2,27]	200/291 (68,7)	1,41 [0,95; 2,14]	0,96 [0,79; 1,17] p = 0,7339	
<i>Progressionsbereinigte Auswertung– 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</i>					
211/296 (71,3)	1,81 [1,28; 2,33]	195/291 (67,0)	1,64 [1,18; 2,33]	0,98 [0,81; 1,20] p = 0,8817	

Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß	
<b>Schwere (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</b>						
<b>Schwere (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>						
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
32/296 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	70/291 (24,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,39 [0,26; 0,59] p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen  Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich	
<b>Anämie (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
19/296 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	35/291 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,49 [0,28; 0,86] p = 0,0106		
<b>Febrile Neutropenie (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
4/296 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/291 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,23 [0,08; 0,70] p = 0,0046		
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
32/296 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	71/291 (24,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,38 [0,25; 0,58] p < 0,0001		
<b>Anämie (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
19/296 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	36/291 (12,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,47 [0,27; 0,82] p = 0,0069		
<b>Febrile Neutropenie (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
4/296 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/291 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,23 [0,08; 0,70] p = 0,0046		
<b>Schwere (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>						
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
52/296 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	33/291 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,57 [1,01; 2,43] p = 0,0415	Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen  Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: gering	
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
58/296 (19,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	35/291 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,62 [1,07; 2,47] p = 0,0222		
<b>Bakterielle Harnwegsinfektion (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
13/296 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/291 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,07 [1,00; 9,42] p = 0,0395		

Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß	
<b>Schwere (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Untersuchungen (SOC)</b>						
<b>Untersuchungen (SOC)</b>						
<b>Neutrophilenzahl erniedrigt (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
21/296 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	43/291 (14,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,41 [0,25; 0,70] p = 0,0008	Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen  Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich	
<b>Leukozytenzahl erniedrigt (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
4/296 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/291 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,18 [0,06; 0,53] p = 0,0004		
<b>Untersuchungen (SOC) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
46/296 (15,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	64/291 (22,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,61 [0,42; 0,90] p = 0,0122		
<b>Neutrophilenzahl erniedrigt (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
21/296 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	45/291 (15,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,39 [0,23; 0,65] p = 0,0002		
<b>Leukozytenzahl erniedrigt (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
4/296 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/291 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,16 [0,05; 0,46] p = 0,0001		
<b>Schwere (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>						
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
51/296 (17,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	56,18 [7,74; 407,67] p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen  Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: erheblich	
<b>Hautausschlag makulo-papulös (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
22/296 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p < 0,0001		
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
51/296 (17,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/291 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	9,37 [4,00; 21,96] p < 0,0001		
<b>Medikamentenausschlag (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
8/296 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,43 [0,93; 20,99] p = 0,0410		
<b>Hautausschlag makulo-papulös (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
22/296 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	24,77 [3,30; 186,06] p < 0,0001		

Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß	
<b>Schwere (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)</b>						
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
67/296 (22,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/291 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,09 [1,38; 3,18] p = 0,0005	Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: erheblich	
<b>Hyperglykämie (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
21/296 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	10,40 [2,44; 44,35] p < 0,0001		
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
67/296 (22,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	35/291 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,91 [1,27; 2,87] p = 0,0017		
<b>Hyperglykämie (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
21/296 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/291 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,93 [2,07; 23,25] p = 0,0003		
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>						
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
32/296 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/291 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,03 [1,08; 3,82] p = 0,0256	Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: gering	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>						
<b>Primäranalyse – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
139/296 (47,0)	18,17 [5,45; n. e.]	131/291 (45,0)	n. e. [5,26; n. e.]	0,95 [0,75; 1,21] p = 0,6698	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Kein geringerer bzw. größerer Schaden	
<b>Progressionsbereinigte Auswertung – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
131/296 (44,3)	18,17 [8,41; n. e.]	124/291 (42,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,74; 1,21] p = 0,6545		
<b>Primäranalyse– 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
143/296 (48,3)	14,36 [5,45; n. e.]	135/291 (46,4)	n. e. [5,26; n. e.]	0,94 [0,75; 1,20] p = 0,6433		
<b>Progressionsbereinigte Auswertung – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
135/296 (45,6)	n. e. [8,41; n. e.]	127/291 (43,6)	n. e. [7,85; n. e.]	0,95 [0,74; 1,21] p = 0,6641		

Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</b>					
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>					
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen  Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
12/296 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/291 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,34 [0,17; 0,65] p = 0,0008	
<b>Febrile Neutropenie (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					
4/296 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/291 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,23 [0,08; 0,70] p = 0,0046	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					
12/296 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/291 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,34 [0,17; 0,65] p = 0,0008	
<b>Febrile Neutropenie (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					
4/296 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/291 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,23 [0,08; 0,70] p = 0,0046	
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>					
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen
13/296 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/291 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,97 [1,13; 13,95] p = 0,0204	Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>					
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen
13/296 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/291 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,97 [0,97; 9,11] p = 0,0463	Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: nicht quantifizierbar
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>					
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>					Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen  Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: gering
<b>Akute Nierenverletzung (PT) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					
19/296 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/291 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,34 [1,02; 5,34] p = 0,0382	
<b>Akute Nierenverletzung (PT) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					
20/296 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/291 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,17 [0,99; 4,77] p = 0,0483	

Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>					
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen
14/296 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	14,23 [1,87; 108,27] p = 0,0007	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
14/296 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	14,23 [1,87; 108,27] p = 0,0007	
<b>Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>					
<b>1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>					Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen
54/296 (18,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	56/291 (19,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,63; 1,33] p = 0,6266	
<b>2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>					Kein geringerer bzw. größerer Schaden
62/296 (20,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	61/291 (21,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,65; 1,33] p = 0,6974	

Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß	
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hyperglykämie</b>						
<b>Gesamt – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
35/296 (11,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/291 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,39 [2,03; 9,46] p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen  Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: erheblich	
<b>nicht schwer – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
22/296 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/291 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,63 [1,47; 8,96] p = 0,0028		
<b>Schwer – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
21/296 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/291 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,94 [2,07; 23,29] p = 0,0003		
<b>Schwerwiegend – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
5/296 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,09 [0,60; 43,60] p = 0,0979		
<b>Gesamt – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
35/296 (11,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/291 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,47 [1,72; 7,02] p = 0,0002		
<b>Nicht schwer – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
22/296 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/291 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,67 [1,19; 6,01] p = 0,0134		
<b>Schwer – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
21/296 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/291 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,21 [1,79; 15,17] p = 0,0007		
<b>Schwerwiegend – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
5/296 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,09 [0,60; 43,60] p = 0,0979		

Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß	
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Infusionsbedingte Reaktion</b>						
<b>Gesamt – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
27/296 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/291 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,62 [0,88; 2,97] p = 0,1166	Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen  Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: nicht quantifizierbar	
<b>Nicht schwer – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
24/296 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/291 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,42 [0,76; 2,64] p = 0,2651		
<b>Schwer – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
4/296 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = 0,0391		
<b>Schwerwiegend – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
1/296 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,52 [0,05; 5,75] p = 0,5868		
<b>Gesamt – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
28/296 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/291 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,43 [0,80; 2,55] p = 0,2193		
<b>Nicht schwer – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
25/296 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/291 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,69; 2,25] p = 0,4557		
<b>Schwer – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
4/296 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0391		
<b>Schwerwiegend – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
1/296 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,52 [0,05; 5,75] p = 0,5868		

Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß	
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Periphere Neuropathie</b>						
<b>Gesamt – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
149/296 (50,3)	5,68 [4,63; 8,34]	100/291 (34,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,41 [1,09; 1,82] p = 0,0075	Endpunktkategorie: Nicht schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen  Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: gering	
<b>Nicht schwer – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
149/296 (50,3)	5,68 [4,63; 8,34]	99/291 (34,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,44 [1,11; 1,86] p = 0,0050		
<b>Schwer – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
16/296 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/291 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,76 [0,77; 3,99] p = 0,1733		
<b>Schwerwiegend – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
6/296 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,62 [0,53; 13,05] p = 0,2208		
<b>Gesamt – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
153/296 (51,7)	5,68 [4,63; 8,34]	104/291 (35,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,40 [1,09; 1,81] p = 0,0076		
<b>Nicht schwer – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
153/296 (51,7)	5,68 [4,63; 8,34]	103/291 (35,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,43 [1,11; 1,84] p = 0,0050		
<b>Schwer – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
24/296 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/291 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,11 [1,00; 4,45] p = 0,0443		
<b>Schwerwiegend – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
7/296 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,02 [0,62; 14,56] p = 0,1489		

Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß	
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Augenerkrankungen</b>						
<b>Gesamt – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
83/296 (28,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/291 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,04 [2,54; 6,42] p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen  Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: beträchtlich	
<b>Nicht schwer – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
81/296 (27,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/291 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,95 [2,48; 6,28] p < 0,0001		
<b>Schwer – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
2/296 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,89 [0,26; 32,44] p = 0,3681		
<b>Schwerwiegend – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
2/296 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p = 0,1193		
<b>Gesamt – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
87/296 (29,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	24/291 (8,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,04 [2,57; 6,36] p < 0,0001		
<b>Nicht schwer – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
85/296 (28,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	24/291 (8,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,95 [2,51; 6,22] p < 0,0001		
<b>Schwer – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
2/296 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/291 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,89 [0,26; 32,44] p = 0,3681		
<b>Schwerwiegend – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
2/296 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,1193		

Enfortumab Vedotin		Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)		Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	n/N (%)	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß	
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Hautreaktionen</b>						
<b>Gesamt – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
163/296 (55,1)	2,79 [1,51; 7,49]	62/291 (21,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,52 [2,61; 4,73] p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen größeren Schaden Ausmaß: erheblich	
<b>Nicht schwer – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
156/296 (52,7)	4,04 [1,91; 12,68]	61/291 (21,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,36 [2,49; 4,54] p < 0,0001		
<b>Schwer – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
45/296 (15,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/291 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	24,86 [6,01; 102,91] p < 0,0001		
<b>Schwerwiegend – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020</b>						
14/296 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.] p < 0,0001		
<b>Gesamt – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
163/296 (55,1)	2,79 [1,51; 8,08]	67/291 (23,0)	n. e. [28,32; n. e.]	3,26 [2,44; 4,36] p < 0,0001		
<b>Nicht schwer – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
157/296 (53,0)	4,11 [1,91; 12,68]	66/291 (22,7)	n. e. [28,32; n. e.]	3,14 [2,34; 4,21] p < 0,0001		
<b>Schwer – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
44/296 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/291 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,97 [3,38; 18,81] p < 0,0001		
<b>Schwerwiegend – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021</b>						
14/296 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/291 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0001		
Quelle: (40, 41, 45, 46, 49, 55, 56, 61-64, 69-72, 77-80, 85-88, 93, 94, 97, 98)						
Zur Ableitung des Zusatznutzen von Effekten, welche zuungunsten von Enfortumab Vedotin gerichtet waren, wurde der jeweilige Kehrwert des Konfidenzintervalls einbezogen.						
Die Ableitung des Zusatznutzen von UE erfolgt unter Berücksichtigung der jeweils höchsten Kategorie bei Verfügbarkeit von mehreren signifikanten Effekten.						
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i>						

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-201: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben. <b>ZVT:</b> Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und <i>Best Supportive Care</i>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) 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<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

---

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency (EMA). Rapporteurs Day 195 Joint CHMP and PRAC response assessment report - Clinical. Padcev. Stand: 22.11.2021. 2021.
2. Zschäbitz, S., Niegisch, G. Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms. *Der Urologe* 2020; 59(7): 804-809.
3. Rosenberg, J. E., O'Donnell, P. H., Balar, A. V., McGregor, B. A., Heath, E. I. et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2019; 37(29): 2592-2600.
4. Bharmal, M., Guenther, S., Kearney, M. Epidemiology of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer In The US, Europe And Japan. *Value in Health* 2017; 20(9): A419.
5. Astellas Pharma Europe B.V. Padcev™ 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 04.2022. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 19.04.2022]. 2022.
6. Lefebvre, C., Manheimer, E., Glanville, J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins J, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration [online]. Stand: 2011. URL: <https://work.cochrane.org/pubmed> [Zugriff: 16.04.2021]. 2011.
7. Wong, S. S. L., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.0 [online]. Stand: 05.11.2020. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf?rev=180500](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500) [Zugriff: 04.04.2021]. 2020.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 09.12.2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2667/VerfO\\_2021-11-04\\_iK-2021-12-09.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2667/VerfO_2021-11-04_iK-2021-12-09.pdf) [Zugriff: 14.01.2022]. 2021.
10. Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Clinical Study Report: 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). Stand: 25.01.2021. 2021.

11. Pham, H., Torres, H., Sharma, P. Mental health implications in bladder cancer patients: A review. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2019; 37(2): 97-107.
12. Retz, M., Gschwend, J. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 2.0 – März 2020. AWMF-Registernummer: 032/038OL [online]. Stand: 01.03.2020. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version\\_2.0/LL\\_Harnblasenkarzinom\\_Langversion\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf) [Zugriff: 19.04.2021]. 2020.
13. Sonpavde, G., Pond, G. R., Fougeray, R., Choueiri, T. K., Qu, A. Q. et al. Time from prior chemotherapy enhances prognostic risk grouping in the second-line setting of advanced urothelial carcinoma: a retrospective analysis of pooled, prospective phase 2 trials. *European Urology* 2013; 63(4): 717-723.
14. de Wit, M., Bauernhofer, T., Bokemeyer, C., Grimm, M.-C., Hoffmann, W. et al. Blasenkarzinom (Urothelkarzinom). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. Stand: 03.2019. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 20.04.2021]. 2019.
15. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. Stand: 22.09.2017. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf) [Zugriff: 06.03.2020]. 2017.
16. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry [online]. Stand: 12.2018. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download> [Zugriff: 31.03.2020]. 2018.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel. Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online]. Stand: 26.11.2010. URL: [https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy\\_of\\_ammog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_ammog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf) [Zugriff: 10.06.2021]. 2010.
18. Dabisch, I., Dethling, J., Dintsios, C.-M., Drechsler, M., Kalanovic, D. et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Economics Review* 2014; 4(1): 2.
19. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85(5): 365-376.
20. Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B., Pater, J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16(1): 139-144.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) [online]. Stand: 16.03.2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3257/2018-03-16\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-311\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3257/2018-03-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-311_BAnz.pdf) [Zugriff: 24.09.2021]. 2018.
22. van Reenen, M., Janssen, B., Stolk, E., Secnik Boye, K., Herdman, M. et al. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 3.0 [online]. Stand: 09.2019. URL: <https://euroqol.org/publications/user-guides/> [Zugriff: 17.01.2022]. 2019.
23. Pickard, A. S., Neary, M. P., Cella, D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes 2007; 5: 70.
24. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Ausfertigungsdatum: 28.12.2010. Stand: Zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202 [online]. Stand: 09.08.2019. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf> [Zugriff: 21.04.2021]. 2019.
25. Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). STATISTICAL ANALYSIS PLAN: Final Version 3.0. 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). Stand: 10.08.2020. 2020.
26. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. [online]. Stand: 29.11.2021. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile) [Zugriff: 28.12.2021]. 2021.
27. Powles, T., Rosenberg, J. E., Sonpavde, G. P., Loriot, Y., Duran, I. et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. The New England Journal of Medicine 2021; 384(12): 1125-1135.
28. Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT03474107. A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin Versus (vs) Chemotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301) [online]. Stand: 31.03.2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03474107> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.
29. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). EUCTR: 2017-003344-21. An Open-Label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301) [online]. Stand: NN. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003344-21/DE> [Zugriff: 05.04.2022]. 0000.

30. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). ICTRP: EUCTR2017-003344-21-DE. 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) [online]. Stand: 10.05.2021. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003344-21-DE> [Zugriff: 05.04.2022]. 2021.
31. Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT03474107. An Open-Label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301) [online]. Stand: 21.02.2022. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474107> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.
32. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). AMIce: EUCTR2017-003344-21. An Open-Label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301) [online]. Stand: NN. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/> [Zugriff: 05.04.2022]. 0000.
33. Astellas Pharma. Deskriptive Angaben zu den demographischen Charakteristika, Beobachtungsdauern sowie Rücklaufquoten auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 30.03.2021. 2021.
34. Astellas Pharma. Deskriptive Angaben zu den demographischen Charakteristika sowie Beobachtungsdauern auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 29.11.2021. 2021.
35. Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Clinical Study Protocol: 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). Version 5.0. Stand: 22.01.2021. 2021.
36. Astellas Pharma. Table CROSS: Summary of Crossover to Enfortumab Vedotin among Subjects Randomized to Chemotherapy. Stand: 14.01.2022. 2022.
37. Astellas Pharma. Table NCAN.SM.FAS: Summary of Subsequent Anti-Cancer Therapy, by Standardized Medication Name (Full Analysis Set) - 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 13.01.2022. 2022.
38. Astellas Pharma. Table NCAN.SM.FAS: Summary of Subsequent Anti-Cancer Therapy, by Standardized Medication Name (Full Analysis Set) - 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 13.01.2022. 2022.
39. Astellas Pharma Europe Ltd. Non-Interventional Final Study Report - EVOLVE Germany: Real world evidence to demonstrate incidence / prevalence, demographic and clinical characteristics and clinical management associated with Urothelial Cancer Stage IV patients in Germany Stand: 20.09.2021. 2021.
40. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Mortalität auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.04.2021. 2021.

41. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Mortalität auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.
42. Powles, T., Rosenberg, J. E., Sonpavde, G. P., Loriot, Y., Duran, I. et al. Supplementary Appendix - Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. The New England Journal of Medicine 2021; 384(12): 1125-1135.
43. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Mortalität auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.04.2021. 2021.
44. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Mortalität auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.
45. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Morbidität auf Basis der Studienpopulation (FAS/RES) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.04.2021. 2021.
46. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Morbidität auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.
47. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Morbidität auf Basis der Studienpopulation (FAS/RES) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.04.2021. 2021.
48. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Morbidität auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.
49. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO (EORTC QLQ-C30 – MID  $\geq$  10 Punkte) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 07.05.2021. 2021.
50. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO (EORTC QLQ-C30 – Responderschwelle  $\geq$  15 Punkte) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 07.05.2021. 2021.
51. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den PRO (EORTC QLQ-C30 – Responderschwelle  $\geq$  15 Punkte) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 07.05.2021. 2021.
52. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den PRO (EORTC QLQ-C30 – MID  $\geq$  10 Punkte) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 07.05.2021. 2021.
53. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO (EORTC QLQ-C30 + EQ-5D VAS – MMRM) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 05.07.2021. 2021.
54. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Grafischer Verlauf) zu den PRO (EORTC QLQ-C30 + EQ-5D VAS – MMRM) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 14.05.2021. 2021.

55. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO (EQ-5D VAS – MID  $\geq$  10 Punkte) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 07.05.2021. 2021.
56. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO (EQ-5D VAS – MID  $\geq$  7 Punkte) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 07.05.2021. 2021.
57. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO (EQ-5D VAS – Responderschwelle  $\geq$  15 Punkte) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 07.05.2021. 2021.
58. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den PRO (EQ-5D VAS – MID  $\geq$  7 Punkte) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 07.05.2021. 2021.
59. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den PRO (EQ-5D VAS – MID  $\geq$  10 Punkte) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 07.05.2021. 2021.
60. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den PRO (EQ-5D VAS – Responderschwelle  $\geq$  15 Punkte) auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 07.05.2021. 2021.
61. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.04.2021. 2021.
62. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.04.2021. 2021.
63. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.
64. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.
65. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.04.2021. 2021.
66. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.04.2021. 2021.
67. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.

68. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.11.2021. 2021.
69. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.05.2021. 2021.
70. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.05.2021. 2021.
71. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.
72. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.
73. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.05.2021. 2021.
74. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.05.2021. 2021.
75. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.
76. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.
77. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.05.2021. 2021.
78. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.05.2021. 2021.
79. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.
80. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.

81. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.05.2021. 2021.
82. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.05.2021. 2021.
83. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.
84. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.
85. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.04.2021. 2021.
86. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.04.2021. 2021.
87. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.
88. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.
89. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.04.2021. 2021.
90. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.04.2021. 2021.
91. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.
92. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.

93. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.04.2021. 2021.
94. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.
95. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.04.2021. 2021.
96. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.
97. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – AESI auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.05.2021. 2021.
98. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit – AESI auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.
99. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – AESI auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 20.05.2021. 2021.
100. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit – AESI auf Basis der Studienpopulation (SAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	<i>Cochrane</i>	
<b>Suchoberfläche</b>	<i>The Cochrane Library</i>	
<b>Datum der Suche</b>	05.04.2022	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Einschränkung: Trials Suche in „ALL TEXT“	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Enfortumab-Vedotin (Word variations have been searched)	37
2	"Enfortumab Vedotin" (Word variations have been searched)	37
3	Enfortumab-Vedotin-ejfv (Word variations have been searched)	1
4	"Enfortumab Vedotin-ejfv" (Word variations have been searched)	1
5	ASG22ME (Word variations have been searched)	0
6	ASG-22ME (Word variations have been searched)	1
7	"ASG 22ME" (Word variations have been searched)	1
8	AGS22M6E (Word variations have been searched)	0
9	AGS-22M6E (Word variations have been searched)	0
10	"AGS 22M6E" (Word variations have been searched)	0
11	ASG22CE (Word variations have been searched)	0
12	ASG-22CE (Word variations have been searched)	5
13	"ASG 22CE" (Word variations have been searched)	5
14	Padcev (Word variations have been searched)	3
15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	37
16	#15 [Einschränkung nach Trials]	<b>37</b>

<b>Datenbankname</b>	<i>Embase®</i>	
<b>Suchoberfläche</b>	<i>Ovid</i>	
<b>Datum der Suche</b>	05.04.2022	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 – <i>Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity</i> <sup>a</sup>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Enfortumab-Vedotin.mp.	335
2	Enfortumab Vedotin.mp.	335
3	Enfortumab-Vedotin-ejfv.mp.	6
4	Enfortumab Vedotin-ejfv.mp.	6
5	ASG22ME.mp.	1
6	ASG-22ME.mp.	15
7	ASG 22ME.mp.	15
8	AGS22M6E.mp.	0
9	AGS-22M6E.mp.	6
10	AGS 22M6E.mp.	6
11	ASG22CE.mp.	0
12	ASG-22CE.mp.	7
13	ASG 22CE.mp.	7
14	Padcev.mp.	28
15	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	344
16	random*.tw.	1.775.518
17	placebo*.mp.	492.365
18	double-blind*.tw.	229.119
19	16 OR 17 OR 18	2.042.377
20	15 AND 19	38
21	Remove duplicates from 20	<b>38</b>
a: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association: JMLA. 2006;94(4):451-455.		

<b>Datenbankname</b>	<i>MEDLINE®</i>	
<b>Suchoberfläche</b>	<i>Ovid</i>	
<b>Datum der Suche</b>	05.04.2022	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008– <i>sensitivity- and precision-maximizing version</i> <sup>a</sup> Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> <sup>b</sup>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Enfortumab-Vedotin.mp.	124
2	Enfortumab Vedotin.mp.	124
3	Enfortumab Vedotin-ejfv.mp.	7
4	Enfortumab-Vedotin-ejfv.mp.	7
5	ASG22ME.mp.	0
6	ASG-22ME.mp.	2
7	ASG 22ME.mp.	2
8	AGS22M6E.mp.	0
9	AGS-22M6E.mp.	1
10	AGS 22M6E.mp.	1
11	ASG22CE.mp.	0
12	ASG-22CE.mp.	2
13	ASG 22CE.mp.	2
14	Padcev.mp.	10
15	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	129
16	randomized controlled trial.pt.	563.321
17	controlled clinical trial.pt.	94.786
18	randomized.ab.	556.289
19	placebo.ab.	226.989
20	clinical trials as topic/	199.660
21	randomly.ab.	379.369
22	trial.ti.	259.648
23	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22	1.437.407
24	exp animals/ NOT humans/	4.983.455
25	23 NOT 24	1.322.062
26	randomized controlled trial.pt.	563.321
27	randomized.mp.	952.152
28	placebo*.mp.	248.839
29	26 OR 27 OR 28	1.030.034

<b>Datenbankname</b>	<i>MEDLINE</i> <sup>®</sup>	
<b>Suchoberfläche</b>	<i>Ovid</i>	
<b>Datum der Suche</b>	05.04.2022	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008– <i>sensitivity- and precision-maximizing version</i> <sup>a</sup> Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> <sup>b</sup>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
30	15 AND 25	17
31	15 AND 29	10
32	30 OR 31	20
33	Remove duplicates from 32	<b>20</b>
<p>a: Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.</p> <p>b: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-455.</p>		

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	<i>clinicaltrials.gov</i>
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	05.04.2022
<b>Suchstrategie</b>	(Enfortumab-Vedotin OR "Enfortumab Vedotin" OR Enfortumab-Vedotin-ejfv OR "Enfortumab Vedotin-ejfv" OR ASG22ME OR ASG-22ME OR "ASG 22ME" OR AGS22M6E OR AGS-22M6E OR "AGS 22M6E" OR ASG22CE OR ASG-22CE OR "ASG 22CE" OR Padcev) [Other Terms]
<b>Treffer</b>	23

<b>Studienregister</b>	<i>EU Clinical Trials Register</i>
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">http://www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	05.04.2022
<b>Suchstrategie</b>	(Enfortumab-Vedotin OR "Enfortumab Vedotin" OR Enfortumab-Vedotin-ejfv OR "Enfortumab Vedotin-ejfv" OR ASG22ME OR ASG-22ME OR "ASG 22ME" OR AGS22M6E OR AGS-22M6E OR "AGS 22M6E" OR ASG22CE OR ASG-22CE OR "ASG 22CE" OR Padcev) [All Fields]
<b>Treffer</b>	9

<b>Studienregister</b>	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>
<b>Datum der Suche</b>	05.04.2022
<b>Suchstrategie</b>	(Enfortumab-Vedotin OR "Enfortumab Vedotin" OR Enfortumab-Vedotin-ejfv OR "Enfortumab Vedotin-ejfv" OR ASG22ME OR ASG-22ME OR "ASG 22ME" OR AGS22M6E OR AGS-22M6E OR "AGS 22M6E" OR ASG22CE OR ASG-22CE OR "ASG 22CE" OR Padcev) [All Fields]
<b>Treffer</b>	<b>68</b> Einträge für <b>33</b> Studien

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Im Rahmen der bibliographischen Recherchen wurden alle Treffer anhand des Titel-/ und Abstractscreenings und keine Publikation im Volltext 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 durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
[001]	NCT01409135	ClinicalTrials.gov: NCT01409135. A Study of the Safety and Pharmacokinetics of AGS-22M6E in Subjects With Malignant Solid Tumors That Express Nectin-4.[online]. Stand:10.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409135">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409135</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2015.	Studientyp
[002]	NCT04136808	ClinicalTrials.gov: NCT04136808. An Expanded Access Treatment Protocol of Enfortumab Vedotin in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. [online]. Stand: 01.2020. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04136808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04136808</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2020.	Studientyp
[003]	NCT03606174	ClinicalTrials.gov: NCT03606174. Study of Sitravatinib + PD-(L)1 Checkpoint Inhibitor Regimens in Urothelial Carcinoma [online]. Stand: 05.2021. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03606174">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03606174</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2021.	Studientyp
[004]	NCT04878029	ClinicalTrials.gov: NCT04878029. Cabozantinib in Combination With Enfortumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer [online]. Stand: 08.2021. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04878029">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04878029</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2021.	Studientyp
[005]	NCT04724018	ClinicalTrials.gov: NCT04724018. Sacituzumab Govitecan Plus EV in Metastatic UC. [online]. Stand: 10.2021. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04724018">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04724018</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2021.	Studientyp
[006]	NCT04887870	ClinicalTrials.gov: NCT04887870. Study of Sitravatinib With or Without Other Anticancer Therapies Receiving Clinical Benefit From Parent Study [online]. Stand: 11.2021. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04887870">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04887870</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
[007]	NCT03219333	ClinicalTrials.gov: NCT03219333. A Study of Enfortumab Vedotin for Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer. [online]. Stand: 12.2021. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219333</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2021.	Studientyp
[008]	NCT04963153	ClinicalTrials.gov: NCT04963153. Testing Combination Erdafitinib and Enfortumab Vedotin in Metastatic Bladder Cancer After Treatment With Chemotherapy and Immunotherapy [online]. Stand: 12.2021. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04963153">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04963153</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2021	Studientyp
[009]	NCT04995419	ClinicalTrials.gov: NCT04995419. A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) in Chinese Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Who Previously Received Platinum-containing Chemotherapy and PD 1/PD-L1 Inhibitor Therapy. [online]. Stand: 02.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04995419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04995419</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022	Studientyp
[010]	NCT05014139	ClinicalTrials.gov: NCT05014139. A Study of Intravesical Enfortumab Vedotin For Treatment of Patients With Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC). [online]. Stand: 02.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05014139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05014139</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.	Studientyp
[011]	NCT04754191	ClinicalTrials.gov: NCT04754191. Enfortumab Vedotin as Monotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand : 02.2022. URL : <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04754191">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04754191</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.	Studientyp
[012]	NCT04225117	ClinicalTrials.gov: NCT04225117. A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors (EV-202). [online]. Stand: 03.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04225117">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04225117</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.	Studientyp
[013]	NCT02091999	ClinicalTrials.gov: NCT02091999. A Study of Escalating Doses of ASG-22CE Given as Monotherapy in Subjects With Metastatic Urothelial Cancer and Other Malignant Solid Tumors That Express Nectin- 4. [online]. Stand: 03.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091999">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091999</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.	Studientyp
[014]	NCT05097599	ClinicalTrials.gov: NCT05097599. Strata PATH™ (Precision Indications for Approved Therapies) [online]. Stand: 03.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05097599">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05097599</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022	Studientyp
[015]	NCT05239624	ClinicalTrials.gov: NCT05239624. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in People With Bladder Cancer [online]. Stand: 03.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239624">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239624</a> [Zugriff 05.04.2022]. 2022	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
[016]	NCT04960709	ClinicalTrials.gov: NCT04960709. Treatment Combination of Durvalumab, Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab and Enfortumab Vedotin in Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer Ineligible to Cisplatin [online]. Stand: 11.2021. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04960709">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04960709</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2021.	Patientenpopulation
[017]	NCT03288545	ClinicalTrials.gov: NCT03288545. A Study of Enfortumab Vedotin Alone or With Other Therapies for Treatment of Urothelial Cancer [online]. Stand: 02.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288545">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288545</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[018]	NCT04223856	ClinicalTrials.gov: NCT04223856. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab vs. Chemotherapy Alone in Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer [online]. Stand: 03.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223856">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223856</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[019]	NCT03869190	ClinicalTrials.gov: NCT03869190. Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatments and Combinations in Patients With Urothelial Carcinoma (MORPHEUS-UC) [online]. Stand: 03.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03869190">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03869190</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[020]	NCT03924895	ClinicalTrials.gov: NCT03924895. Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) Plus Cystectomy or Perioperative Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin Plus Cystectomy Versus Cystectomy Alone in Cisplatin-ineligible Participants With Muscle-invasive Bladder Cancer (MK-3475-905/KEYNOTE-905/EV-303) [online]. Stand: 04.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03924895">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03924895</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[021]	NCT04700124	ClinicalTrials.gov: NCT04700124. Perioperative Enfortumab Vedotin (EV) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Chemotherapy for Cisplatin-eligible Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC) (MK-3475-B15/ KEYNOTE-B15 EV-304) [online]. Stand: 04.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04700124">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04700124</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[022]	NCT03070990	ClinicalTrials.gov: NCT03070990. A Study of Enfortumab Vedotin in Japanese Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma [online]. Stand: 03.2020. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070990</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2020.	Vergleichstherapie
<b>ICTRP</b>			
[023]	NCT01409135	ICTRP: NCT01409135. A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Escalating Doses of AGS-22M6E or ASG-22CE Given as Monotherapy Followed by Expansion Cohorts in Subjects With Malignant Solid Tumors That Express Nectin-4. [online]. Stand: 10.2015. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01409135">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01409135</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2015.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ICTRP</b>			
[024]	EUCTR2017-003479-78-ES	ICTRP: EUCTR2017-003479-78-ES. 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. [online]. Stand: 08.2018. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003479-78">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003479-78</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2018.	Studientyp
[025]	EUCTR2017-003479-78-DE	ICTRP: EUCTR2017-003479-78-DE. A single-arm, open-label, multicenter study of enfortumab vedotin (ASG-22CE) for treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who previously received immune checkpoint inhibitor (CPI) therapy. [online]. Stand: 09.2020. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003479-78">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003479-78</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2020.	Studientyp
[026]	NCT04136808	ICTRP: NCT04136808. A Multicenter, Open-label, Expanded Access Treatment Protocol of Enfortumab Vedotin in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (EV-901). [online]. Stand: 12.2020. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04136808">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04136808</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2020.	Studientyp
[027]	NCT03606174	ICTRP: NCT03606174. A Phase 2 Study of Sitravatinib in Combination With PD-(L)1 Checkpoint Inhibitor Regimens in Patients With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. [online]. Stand: 06.2021. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03606174">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03606174</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2021.	Studientyp
[028]	NCT04878029	ICTRP: NCT04878029. A Phase I/Ib Open Label, Single-Arm Study of Cabozantinib in Combination With Enfortumab Vedotin (EV) in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. [online]. Stand: 08.2021. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04878029">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04878029</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2021.	Studientyp
[029]	NCT04724018	ICTRP: NCT04724018. Sacituzumab Govitecan Plus Enfortumab Vedotin for Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing on Platinum-based Chemotherapy and PD1/L1 Inhibitors: the Double Antibody Drug Conjugate (DAD) Phase I Trial. [online]. Stand: 10.2021. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04724018">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04724018</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2021.	Studientyp
[030]	NCT04887870	ICTRP: NCT04887870. A Multicenter, Open-label Rollover Study of Sitravatinib Alone or in Combination With Other Anticancer Therapies in Patients With Advanced or Metastatic Solid Malignancies. [online]. Stand: 11.2021. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04887870">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04887870</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2021.	Studientyp
[031]	NCT04963153	ICTRP: NCT04963153. Phase Ib Trial of Erdafitinib Combined With Enfortumab Vedotin Following Platinum and PD1/L1 Inhibitors for Metastatic Urothelial Carcinoma With FGFR2/3 Genetic Alterations. [online]. Stand: 12.2021. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04963153">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04963153</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2021.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ICTRP</b>			
[032]	NCT03219333	ICTRP: NCT03219333. A Single-arm, Open-label, Multicenter Study of Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) for Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Who Previously Received Immune Checkpoint Inhibitor (CPI) Therapy. [online]. Stand: 12.2021. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03219333">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03219333</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2021	Studientyp
[033]	NCT04995419	ICTRP: NCT04995419. A Single-arm, Open-label, Multi-center Phase 2 Study of Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) in Chinese Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Who Previously Received Platinum-containing Chemotherapy and PD 1/PD-L1 Inhibitor Therapy (EV-203). [online]. Stand: 02.2022. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04995419">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04995419</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.	Studientyp
[034]	NCT05014139	ICTRP: NCT05014139. A Study of Intravesical Enfortumab Vedotin For Treatment of Patients With Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC). [online]. Stand: 02.2022. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05014139">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05014139</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.	Studientyp
[035]	NCT04225117	ICTRP: NCT04225117. An Open-label, Multicenter, Multicohort, Phase 2 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors (EV-202). [online]. Stand: 02.2022. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04225117">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04225117</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.	Studientyp
[036]	NCT02091999	ICTRP: NCT02091999. A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Escalating Doses of ASG-22CE Given as Monotherapy in Subjects With Metastatic Urothelial Cancer and Other Malignant Solid Tumors That Express Nectin-4. [online]. Stand: 02.2022. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02091999">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02091999</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.	Studientyp
[037]	NCT04754191	ICTRP: NCT04754191. A Phase 2 Umbrella Protocol of Enfortumab Vedotin as Monotherapy and Combined With Other Agents in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. [online]. Stand: 02.2022. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04754191">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04754191</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.	Studientyp
[38]	NCT05239624	ICTRP: NCT05239624. Enfortumab Vedotin in Combination With Pembrolizumab for Locally Advanced and/or Node Positive Urothelial Carcinoma Prior to Surgery (EV-ECLIPSE) [online]. Stand: 02.2022. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239624">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239624</a> [Zugriff 05.04.2022]. 2022	Studientyp
[039]	JPRN-jRCT2031210099	ICTRP: JPRN-jRCT2031210099. A Global, Multicenter, Open-label, Expanded Access Program for Enfortumab Vedotin in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (EV-902). [online]. Stand: 03.2022. URL: <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210099">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210099</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ICTRP</b>			
[040]	EUCTR2017-004634-28-ES	ICTRP: EUCTR2017-004634-28-ES. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN CISPLATIN-INELIGIBLE PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY (MORPHEUS-mUC). [online]. Stand: 04.2019. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004634-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004634-28</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2019.	Patientenpopulation
[041]	EUCTR2018-003809-26-HU	ICTRP: EUCTR2018-003809-26-HU. A Phase 3 Randomized Study of Cystectomy plus Perioperative Pembrolizumab versus Cystectomy Alone in Cisplatin-ineligible Participants with Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-905) - A Phase 3 trial of perioperative pembrolizumab for cisplatin-ineligible patients with MIBC. [online]. Stand: 06.2019. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003809-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003809-26</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2019.	Patientenpopulation
[042]	EUCTR2018-001527-39-FR	ICTRP: EUCTR2018-001527-39-FR. A study of enfortumab vedotin (ASG-22CE) as monotherapy or in combination with other anticancer therapies for the treatment of urothelial cancer. [online]. Stand: 04.2021. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001527-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001527-39</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2021.	Patientenpopulation
[043]	EUCTR2018-003809-26-DK	ICTRP: EUCTR2018-003809-26-DK. A Randomized Phase 3 Study Evaluating Cystectomy with Perioperative Pembrolizumab and Cystectomy with Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab versus Cystectomy Alone in Cisplatin-Ineligible Participants with Muscle-Invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-905/EV-303). [online]. Stand: 06.2021. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003809-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003809-26</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2021.	Patientenpopulation
[044]	EUCTR2020-005452-38-ES	ICTRP: EUCTR2020-005452-38-ES. A Phase III Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab in Combination With Enfortumab Vedotin for Perioperative Treatment in Patients Ineligible for Cisplatin Undergoing Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer (VOLGA) - Volga. [online]. Stand: 10.2021. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005452-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005452-38</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2021.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ICTRP</b>			
[045]	EUCTR2020-005452-38-PL.	ICTRP: ECTR2020-005452-38-PL. A Phase III Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab in Combination With Enfortumab Vedotin for Perioperative Treatment in Patients Ineligible for Cisplatin Undergoing Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer (VOLGA) - Volga. [online]. Stand: 11.2021. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005452-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005452-38</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2021.	Patientenpopulation
[046]	NCT04960709	ICTRP: NCT04960709. A Phase III Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab in Combination With Enfortumab Vedotin for Perioperative Treatment in Patients Ineligible for Cisplatin Undergoing Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer. [online]. Stand: 11.2021. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04960709">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04960709</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2021.	Patientenpopulation
[047]	NCT04223856	ICTRP: NCT04223856. An Open-label, Randomized, Controlled Phase 3 Study of Enfortumab Vedotin in Combination With Pembrolizumab Versus Chemotherapy Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. [online]. Stand: 02.2022. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04223856">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04223856</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[048]	NCT03288545	ICTRP: NCT03288545. A Study of Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) as Monotherapy or in Combination With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Urothelial Cancer. [online]. Stand: 02.2022. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03288545">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03288545</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[049]	NCT03869190	ICTRP: NCT03869190. A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatments and Combinations in Patients With Urothelial Carcinoma (MORPHEUS-UC). [online]. Stand: 02.2022. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03869190">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03869190</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[050]	EUCTR2018-001527-39-IT	ICTRP: ECTR2018-001527-39-IT. A study of enfortumab vedotin (ASG-22CE) as monotherapy or in combination with other anticancer therapies for the treatment of urothelial cancer. [online]. Stand: 02.2022. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001527-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001527-39</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>ICTRP</b>			
[051]	EUCTR2020-003106-31-DE	ICTRP: EUCTR2020-003106-31-DE. A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Evaluate Perioperative Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Gemcitabine and Cisplatin in Cisplatin-eligible Participants with Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-B15 / EV-304) – Perioperative EV + Pembrolizumab vs Neoadjuvant Chemotherapy for Cisplatin-eligible MIBC. [online]. Stand: 03.2022. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003106-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003106-31</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[052]	EUCTR2018-003809-26-SE	ICTRP: EUCTR2018-003809-26-SE. A Randomized Phase 3 Study Evaluating Cystectomy with Perioperative Pembrolizumab and Cystectomy with Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab versus Cystectomy Alone in Cisplatin-Ineligible Participants with Muscle-Invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-905/EV-303). [online]. Stand: 03.2022. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003809-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003809-26</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2022.	Patientenpopulation
[053]	NCT03070990	ICTRP: NCT03070990. An Open-label, Randomized, Phase 1 Safety and Pharmacokinetic Study of Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) in Japanese Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. [online]. Stand: 12.2020. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03070990">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03070990</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 2020.	Vergleichstherapie
<b>EU-CTR</b>			
[054]	2017-003479-78	EU-CTR: 2017-003479-78. A single-arm, open-label, multicenter study of enfortumab vedotin (ASG-22CE) for treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who previously received immune checkpoint inhibitor (CPI) therapy. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003479-78">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003479-78</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 0000.	Studientyp
[055]	2020-005452-38	EU-CTR: 2020-005452-38. A Phase III Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab in Combination With Enfortumab Vedotin for Perioperative Treatment in Patients Ineligible for Cisplatin Undergoing Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer (VOLGA). [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005452-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005452-38</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 0000.	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
<b>EU-CTR</b>			
[056]	2017-004634-28	EU-CTR: 2017-004634-28. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY- BASED TREATMENT COMBINATIONS IN CISPLATIN-INELIGIBLE PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY (MORPHEUS- mUC). [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004634-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004634-28</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 0000	Patientenpopulation
[057]	2020-003106-31	EU-CTR: 2020-003106-31. A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Evaluate Perioperative Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Gemcitabine and Cisplatin in Cisplatin-eligible Participants with Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-B15 EV-304). [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003106-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003106-31</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 0000.	Patientenpopulation
[058]	2018-003809-26	EU-CTR: 2018-003809-26. A Randomized Phase 3 Study Evaluating Cystectomy with Perioperative Pembrolizumab and Cystectomy with Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab versus Cystectomy Alone in Cisplatin-Ineligible Participants with Muscle-Invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-905/EV- 303). [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003809-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003809-26</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 0000	Patientenpopulation
[059]	2018-001527-39	EU-CTR: 2018-001527-39. A study of enfortumab vedotin (ASG-22CE) as monotherapy or in combination with other anticancer therapies for the treatment of urothelial cancer. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001527-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001527-39</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 0000.	Patientenpopulation
[060]	2019-004542-15	EU-CTR: 2019-004542-15. An open-label, randomized, controlled phase 3 study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab with or without chemotherapy, versus chemotherapy alone in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004542-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004542-15</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 0000.	Patientenpopulation
[061]	2020-002964-29	EU-CTR: 2020-002964-29. A Randomized Open-Label Phase III Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Subjects with Metastatic or Locally Advanced Unresectable Urothelial Cancer. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002964-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002964-29</a> [Zugriff: 05.04.2022]. 0000.	Intervention

**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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-202 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 4-202 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-202 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EV-301

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie EV-301 ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, <i>Open-Label</i> Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (mUC), die eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben und die während oder nach der Behandlung mit <i>Programmed Death Receptor-1-</i> (PD-1-) oder <i>Programmed Death Ligand-1</i> (PD-L1)-Inhibitoren eine Krankheitsprogression oder ein Rezidiv erfahren haben, untersuchte. Die Studienteilnehmer erhielten entweder Enfortumab Vedotin oder eine Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin).</p> <p><b>Primäres Studienziel</b></p> <p>Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen den beiden Behandlungsarmen Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin).</p> <p><b>Sekundäre Studienziele</b></p> <p>Beurteilung der Überlegenheit von Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin), erhoben anhand folgender Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich des progressionsfreien Überlebens (<i>Progression-free survival</i>, PFS) (PFS1) gemäß <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i> (RECIST) v 1.1</li> <li>• Vergleich der Gesamtansprechrates (<i>Overall Response Rate</i>, ORR) gemäß RECIST v 1.1</li> <li>• Beurteilung der Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>, DOR) gemäß RECIST v 1.1</li> <li>• Vergleich der Krankheitskontrollrate (<i>Disease Control Rate</i>, DCR) gemäß RECIST v 1.1</li> <li>• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Enfortumab Vedotin</li> </ul>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (<i>Quality of Life</i>, QoL) und patientenberichteter Endpunkte (<i>Patient-Reported Outcome</i>, PRO)</li> </ul> <p><b>Explorative Studienziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Explorative genomische und / oder andere Biomarker im Tumorgewebe und im peripheren Blut, die mit dem Behandlungsergebnis korrelieren könnten, einschließlich der Nectin-4-Expression.</li> <li>• Beurteilung der Pharmakokinetik von Enfortumab Vedotin (Gesamtantikörper [TAb], ADC und MMAE).</li> <li>• Untersuchung des Auftretens antitherapeutischer Antikörper (<i>Antitherapeutic Antibodies</i>, ATAs).</li> <li>• Bewertung des PFS gemäß RECIST v 1.1 in der nächsten Therapielinie (PFS2)</li> <li>• Untersuchung der Auslastung der Ressourcen im Gesundheitswesen (<i>Healthcare resources utilization</i>, HRU).</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multinationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Open-Label Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin).</p> <p>Die Patienten wurden randomisiert auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervention: Enfortumab Vedotin</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleichstherapie: Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)</li> </ul> <p>Das Zuteilungsverhältnis auf die beiden Behandlungsgruppen erfolgte im Rahmen des gruppensequenziellen Designs im Verhältnis 1:1, mit 301 Patienten im Enfortumab Vedotin-Arm und 307 Patienten im Chemotherapie-Arm.</p> <p>Ein Behandlungswechsel (<i>cross-over</i>) war während der Dauer der Studie nicht erlaubt. Patienten, die dem Chemotherapie-Arm zugewiesen wurden, durften während der Studienbehandlung ebenfalls nicht zu einer anderen Chemotherapie wechseln. Im Rahmen des Datenschnittes für die Interimsanalyse wurde das Protokoll dahingehend geändert, dass Patienten aus dem Chemotherapie-Arm in den Enfortumab-Vedotin-Arm wechseln durften, da das primäre Zielkriterium der Studie bereits erreicht wurde.</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das erste Studienprotokoll für EV-301 ist auf den 20. Dezember 2017 datiert. Es gab vier wesentliche Änderungen des Protokolls. Keine der Änderungen beeinträchtigte die Patientensicherheit oder die Integrität der Studie. Die Änderungen im Substanziellen Amendment 1 werden nachfolgend beschrieben. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse waren keine Patienten unter Protokoll v3.0 mit Substanziellem Amendment 2, Protokoll v4.0 mit Substanziellem Amendment 3 oder Protokoll v.5.0 mit Substanziellem Amendment 4 rekrutiert worden.</p> <p><b>Substanzielles Amendment 1</b></p> <p>Die wichtigsten Änderungen des substanziellen Amendments 1 vom 22. August 2018 sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung von Laborparametern (Hämatologie, Biochemie und ein Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter) zur Beurteilung der Sicherheit sowie die Erhebung der Begleitmedikation während der <i>Follow-up</i>-Visite. Damit wurden relevante Labordaten bei der <i>Follow-up</i>-Visite erfasst, um die Nachverfolgung von UE bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation sicherzustellen.</li> <li>• Ergänzung eines Hämoglobin-A1c (HbA1c)-Tests während der Visite zum Ende der Behandlung, um die Sicherheit der Patienten zu überwachen, da Hyperglykämie als ein Ereignis von Interesse identifiziert wurde.</li> <li>• Eine Bewertung der Bildung von Antikörpern gegen die Therapie (ATA) wurde bei der Nachuntersuchung (nur Arm A) zusammen mit anderen Sicherheits-Laboruntersuchungen auf Anforderung der Gesundheitsbehörde hinzugefügt</li> <li>• Ergänzung eines monatlichen Schwangerschaftstests (Urin-Test) bis sechs Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung. Dies geschah auf Anforderung der Gesundheitsbehörde angesichts der genotoxischen Wirkungen von MMAE auf trächtige Ratten (Studie 8204-397) und zur Anpassung an die von der ICH <i>Clinical Trial Facilitation Group</i> veröffentlichten Leitlinien „<i>Recommendations Related to Contraception and Pregnancy Testing in Clinical Trials</i>“.</li> <li>• Die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit wurden gemäß der aktualisierten Prüfarztbroschüre (<i>Investigator's Brochure</i>, IB) aktualisiert, um weiterhin eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung zu begründen.</li> <li>• Aufnahme einer Zusammenfassung der wichtigsten Sicherheitsinformationen, um eine kontinuierliche positive Nutzen-Risiko-Bewertung zu unterstützen.</li> </ul>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Nutzen-Risiko-Beurteilung auf Basis der aktuellen IB (mit Stichtag 02.10.2017) für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die zuvor eine PD-(L)1-Inhibitor-Therapie erhalten haben. Ein Hinweis auf die Zuständigkeit des <i>Independent Data Monitoring Committee</i> (IDMC) für die Nutzen-Risiko-Bewertung wurde aufgenommen.</li> <li>• Einschränkungen oder Anforderungen bezüglich der Begleitmedikation wurden für die Wirkstoffe im Kontrollarm (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) gemäß der Produktinformation aktualisiert. Es wurde verdeutlicht, dass starke Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 bei Patienten, die Docetaxel und Vinflunin als Studienmedikation erhalten, eher vermieden (aber nicht verboten) werden sollten. Paclitaxel in Kombination mit starken Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 und CYP2C8 sollte mit Vorsicht verabreicht werden, war aber nicht verboten.</li> <li>• Aktualisierung der Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ausschlusskriterium 3 wurde modifiziert, um Patienten mit andauernder immuntherapiebedingter Myokarditis auszuschließen (Myokarditis war ein immuntherapiebedingtes UE, das ebenfalls ausgeschlossen wurde) und um klarzustellen, dass Patienten mit <math>\leq</math> Grad 2 immuntherapiebedingter Hypothyreose oder Panhypopituitarismus eingeschlossen werden konnten, wenn sie gut auf eine stabile / kontrollierte Dosis einer Hormonersatztherapie eingestellt waren (sofern indiziert). Patienten mit andauernder <math>\geq</math> Grad 3 immuntherapiebedingter Hypothyreose oder Panhypopituitarismus wurden jedoch explizit ausgeschlossen.</li> <li>○ Ausschlusskriterium 14 wurde aktualisiert, um Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellten Biopharmazeutika auszuschließen, da Enfortumab Vedotin in CHO-Zellen hergestellt wird.</li> <li>○ Ausschlusskriterium 15 wurde von Patienten mit bekannter schwerer Überempfindlichkeit auf Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit (nicht nur solche mit schwerer Überempfindlichkeit) gegen Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin oder einen anderen Inhaltsstoff geändert, um die jeweiligen Kontraindikationen der Produktinformationen von Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin zu berücksichtigen.</li> <li>○ Ausschlusskriterium 16, das Patienten ausschloss, die eine laufende Medikation benötigten, die CYP3A4 entweder stark inhibiert oder induziert, wurde gestrichen, um die Produktinformation der Vergleichsmedikation und die aktuelle IB für Enfortumab Vedotin zu berücksichtigen.</li> </ul> </li> </ul>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ausschlusskriterium 17 wurde aktualisiert, um klarzustellen, dass Patienten mit oberflächlicher punktueller Keratitis in die Studie aufgenommen werden konnten, wenn die Erkrankung nach Einschätzung des Prüfarztes angemessen behandelt wurde.</li> <li>• Hinzunahme detaillierter Informationen einschließlich der Verwendung von Prämedikationen zur Behandlung infusionsbedingter Reaktionen (IRRs) unter Enfortumab Vedotin, da IRRs ein potenzielles Risiko während der Behandlung mit Enfortumab Vedotin darstellen.</li> <li>• Überarbeitung der Kriterien, die das Ende der <i>Follow-up</i>-Periode nach der Behandlung alle 56 Tage (<math>\pm 7</math> Tage) stattfindenden bildgebenden Untersuchungen festlegen, um sie an die Kriterien des Endpunktes PFS1 anzupassen. Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um die Patienten bezüglich einer Krankheitsprogression weiter zu beobachten, unabhängig von der Anzahl an verpassten Visiten. Zur Bewertung der Auswirkungen der verpassten Visiten sollte eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse für PFS1 durchgeführt werden.</li> <li>• Aktualisierung allgemeiner Richtlinien zu Dosierung, Verabreichung und Dosismodifikation der Wirkstoffe im Kontrollarm und Aktualisierung der Kriterien für das Absetzen der Studienmedikation gemäß der Produktinformation im Appendix 13.1.1 und im Abschnitt zur Dosismodifikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Im Allgemeinen sollte die Behandlung mit Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin bei medikationsbedingten hämatologischen Toxizitäten von Grad 4 und bei nicht-hämatologischen Toxizitäten <math>\geq</math> Grad 3 unterbrochen werden. Nachfolgende Dosen sollten modifiziert werden.</li> <li>○ Bei Paclitaxel-, Docetaxel- oder Vinflunin-assoziierten hämatologischen Toxizitäten <math>\geq</math> Grad 3 konnten Transfusionen oder Wachstumsfaktoren gemäß den institutionellen Richtlinien eingesetzt werden.</li> <li>○ Richtlinien zur Dosisänderung wurden für Neutropenien Grad 1, 2, 3 oder 4, Thrombozytopenie, Anämie und nicht-hämatologische Toxizität sowie andere nicht beschriebene hämatologische Toxizitäten zur Verfügung gestellt.</li> <li>○ Spezifische Dosismodifikationen für Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin sollten ebenfalls gemäß den lokalen Produktkennzeichnungen oder der Zusammenfassung der Produktmerkmale (SmPC) und institutionellen Richtlinien berücksichtigt werden.</li> </ul> </li> </ul>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufnahme und Definition einer weiteren Analysepopulation (<i>Response-Evaluable-Set</i> [RES]) für die Wirksamkeitsanalyse zu ORR und DCR. Die Wirksamkeitsanalyse zu OS und PFS sollte mit dem <i>Full-Analysis-Set</i> (FAS) durchgeführt werden. Das Pharmakodynamik-Analyse-Set wurde entfernt. Die zu prüfenden Wirksamkeitsvariablen (nur OS, PFS1, ORR und DCR) wurden formal festgelegt und eine Multiplizitätsanpassungsregel wurde aufgenommen.</li> <li>• Ein Hinweis wurde ergänzt, dass eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse für das PFS1 durchgeführt werden sollte, bei denen Patienten mit zwei aufeinanderfolgenden fehlenden Tumorvisiten zensiert werden. Damit sollte die Robustheit der primären Analyse des PFS1 beurteilt werden.</li> <li>• Subgruppenanalysen: Eine Subgruppe (Krankheitslast zu <i>Baseline</i>) wurde entfernt und bestehende Subgruppen (vorhergehende platinhaltige Therapie, letzte vorhergehende Chemotherapie, Histologie, Zeit nach Abschluss / Abbruch der letzten vorhergehenden platinhaltigen Therapie und primäre Tumorlokalisation) wurden präzisiert. Dies diente dazu, die Wirksamkeit der Studienmedikation in einer besser geeigneten Subgruppe zu untersuchen und die Definition und Analyse der Subgruppen klarzustellen.</li> <li>• Ersetzen der Anweisung zur Neuberechnung der nachfolgenden Dosen von Enfortumab Vedotin und Docetaxel auf der Grundlage einer <math>\geq 10</math> %-igen Änderung des Körpergewichts gegenüber der letzten Dosisberechnung durch die Anweisung, dass Enfortumab Vedotin in mg/kg-Dosen auf der Grundlage des tatsächlichen Körpergewichts des Patienten verabreicht werden sollte. Für weitere Hinweise zur Dosierung der Vergleichsmedikation wurde auf die lokale Produktinformation oder die SmPC und die Richtlinien der Institution verwiesen.</li> <li>• Aktualisierung der Appendizes zur Angleichung an die unzulässigen Medikationen gemäß der FDA-Richtlinie und um klarzustellen, welche Begleitmedikation vermieden, mit Vorsicht angewendet oder eng überwacht werden sollte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Bedingung, dass die Patienten die Behandlung mit einem der aufgelisteten Medikationen für mindestens zwei Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation abgesetzt haben müssen, wurde gestrichen.</li> <li>○ In die Liste der Begleitmedikation wurden starke Inhibitoren / Induktoren von CYP3A, CYP2C8 und Inhibitoren von P-Glykoprotein (P-gp) aufgenommen, die vermieden, mit Vorsicht angewendet oder eng überwacht werden sollten.</li> <li>○ Verweis auf die FDA-Website, auf der die Richtlinien für Substrate, Inhibitoren und Anleitungen aufgeführt sind.</li> <li>○ Bereitstellung einer Übersichtstabelle der möglichen Arzneimittelreaktionen.</li> </ul> </li> </ul>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Zu den nicht-substanziellen Protokolländerungen gehörten kleinere administrative Änderungen (z. B. Tippfehler, Format, Nummerierung, Liste der Abkürzungen, Konsistenz im gesamten Protokoll), eine Aktualisierung der geplanten Anzahl an Studienzentren von 150 auf 185, Aktualisierungen der Kontaktdaten der wichtigsten Mitarbeiter des Sponsors sowie die Präzisierung der Einschlusskriterien und des Zeitplans der Untersuchungen für die Studienarme A und B.</p> <p>128 Patienten wurden unter der ersten Version des Protokolls randomisiert und 480 Patienten wurden unter Version 2.0 unter Einbeziehung des Substanziellen Amendment 1 eingeschlossen.</p> <p><b>Substanzielles Amendment 2</b></p> <p>Die wichtigen Änderungen des substanziellen Amendments 2 vom 11. Dezember 2019 sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <p>Mit dem Substanziellen Amendment 2 vom 11.12.2019 wurde die Anzahl der OS-Ereignisse bei der finalen Analyse von 384 auf 439 erhöht, um die <i>Power</i> der Studie von 80 % auf 85 % zu erhöhen und eine ausreichende statistische Aussagekraft der finalen Analyse zu gewährleisten. Die Gesamtzahl der zu randomisierenden Patienten erhöhte sich von 550 auf 600, dies stand im Zusammenhang mit der oben erwähnten Erhöhung der Anzahl der OS-Ereignisse unter Beibehaltung des Analysezeitplans. Außerdem wurde die Anzahl der OS-Ereignisse für die geplante Interims-Wirksamkeitsanalyse von mindestens 250 auf 285 OS-Ereignisse erhöht (ca. 65 % der insgesamt geplanten Ereignisse).</p> <p>Zu den nicht-substanziellen Protokolländerungen gehörten kleinere administrative Änderungen (z. B. Tippfehler, Format, Nummerierung, Konsistenz im gesamten Protokoll) sowie nachfolgende Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung des für die Durchführung dieser Studie verantwortlichen Personals.</li> <li>• Aktualisierung zur Klarstellung und Aufnahme weiterer Subgruppen.</li> <li>• Entfernung des <i>Per-Protocol-Set</i> (PPS) aus den statistischen Analysegruppen, da die Gründe für eine Protokollabweichung für jeden Studienteilnehmer im PPS unterschiedlich sein und einen anderen Einfluss auf jeden Wirksamkeitsendpunkt haben können. Stattdessen stellen sich Sensitivitätsanalysen für die Wirksamkeitspunkt als sinnvoller dar, um die Robustheit der Wirksamkeitsergebnisse zu bewerten. Dementsprechend wurden auch die Sensitivitätsanalysen angepasst.</li> <li>• Aktualisierung des Abschnittes zu den wichtigen Sicherheitsinformationen.</li> <li>• Männlichen Studienteilnehmern, die zu Docetaxel, Vinflunin oder Paclitaxel randomisiert werden, wird empfohlen, ärztlichen Rat bezüglich der</li> </ul>

		<p>Kryokonservierung von Spermien vor der Behandlung einzuholen, da die Möglichkeit der Unfruchtbarkeit besteht.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Umbenennung von „discontinuation“ zu „study termination or completion“.</li> <li>• Verdeutlichung der Definition der DOR.</li> <li>• Klarstellung der Definition des <i>Response-Evaluate-Set</i> (RES).</li> <li>• Weitergehende Erklärung der Gewichts-abhängigen Dosierung.</li> <li>• Spezifizierung der UE von besonderem Interesse.</li> </ul> <p><b>Substanzielles Amendment 3</b></p> <p>Die wichtigen Änderungen des substanziellen Amendments 3 vom 14. September 2020 sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <p>Mit dem substanziellen Amendment 3 vom 14.09.2020 wurde die <i>Cross-over Extension</i> dem Studiendesign hinzugefügt. Die <i>Cross-over Extension</i> sollte stattfinden, sofern in der Interimsanalyse zu Enfortumab Vedotin positive Ergebnisse generiert werden konnten. Details hierzu wurden im Appendix 12.10 beschrieben.</p> <p>Zu den nicht-substanziellen Protokolländerungen gehörten kleinere administrative Änderungen (z. B. Tippfehler, Format, Nummerierung, Liste der Abkürzungen, Konsistenz im gesamten Protokoll) sowie nachfolgende Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung von Kontaktdaten.</li> <li>• Spezifische Anpassungen in Tabelle 2 zur Dosierung.</li> <li>• Aktualisierung der Definition des <i>Response-Evaluate-Set</i> (RES) durch Entfernung der Anforderung, dass der Patient sich mindestens seit sechs Monaten in der <i>Follow-up Phase</i> (seit Randomisierung) befindet.</li> <li>• Erläuterung, wann PFS1, ORR und DCR getestet werden kann.</li> <li>• Klarstellung, wann die Zensierung zum rPFS erfolgen soll.</li> <li>• Verdeutlichung der Anforderungen an das PFS.</li> <li>• Aktualisierung eines explorativen Endpunktes in der Synopse.</li> </ul> <p><b>Substanzielles Amendment 4</b></p> <p>Die wichtigen Änderungen des substanziellen Amendments 4 vom 22. Januar 2021 sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <p>Mit dem substanziellen Amendment 4 vom 22.01.2021 wurden die Empfehlungen zur Dosismodifikation für Hautausschläge und Hautreaktionen mit Grad 1, 2 und 3 sowie für ein Grad 4 bestätigtes Stevens-Johnson Syndrom der toxischen epidermalen Nekrolyse aktualisiert. Die Fußnote zu Hautausschlägen von Grad 3 wurde entfernt. Weitherin wurden die Informationen zum</p>
--	--	--

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Management von Enfortumab Vedotin bezogenen Hautausschlägen aktualisiert.</p> <p>Zu den nicht-substanziellen Protokolländerungen gehörten kleinere administrative Änderungen (z. B. Tippfehler, Format, Nummerierung und Konsistenz im gesamten Protokoll) sowie Änderung des Namens des Studienkollaborators Seattle Genetics Inc. zu Seagen, Inc. sowie hinzufügen der Abkürzungen SJS und TEN ins Abkürzungsverzeichnis.</p> <p>Die Anzahl der Patienten, die unter den verschiedenen Versionen des Protokolls eingeschlossen wurden, hatte keinen Einfluss auf das Ergebnis der Studie.</p>
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b><u>Einschlusskriterien</u></b></p> <p>Patienten, die sämtliche der folgenden Kriterien erfüllten, wurden für die Teilnahme an der Studie berücksichtigt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eine vom <i>Institutional Review Board (IRB) / Independent Ethics Committee (IEC)</i> genehmigte schriftliche Einverständniserklärung sowie Datenschutzerklärung gemäß nationaler Vorschriften (z. B. HIPAA-Autorisierung für US-Studienzentren) mussten vom Patienten vor allen studienbezogenen Verfahren (einschließlich des Absetzens unzulässiger Medikationen, sofern zutreffend) eingeholt werden.</li> <li>2. Der Patient war zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung gemäß den lokalen Vorschriften volljährig.</li> <li>3. Der Patient hatte ein histologisch oder zytologisch bestätigtes UC (d. h. Karzinom der Blase, des Nierenbeckens, des Harnleiters oder der Harnröhre). Patienten mit einem Übergangszellkarzinom des Urothels und Plattenepithel-Differenzierung oder gemischten Zelltypen konnten in die Studie eingeschlossen werden.</li> <li>4. Der Patient musste während oder nach einer PD-(L)1-Inhibitor-Therapie bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung eine radiologische Progression oder ein Rezidiv erlitten haben. Patienten, die die PD-(L)1-Inhibitor-Therapie aufgrund von Toxizität abbrechen, waren zugelassen, sofern sie nach dem Abbruch einen Nachweis für das Fortschreiten der Erkrankung aufweisen konnten. Die PD-(L)1-Inhibitor-Therapie musste nicht die letzte der vorhergehenden Behandlungen gewesen sein. Patienten, bei denen die letzte Therapie nicht ein PD-(L)1-Inhibitor-basiertes Regime war, waren zugelassen, wenn sie während oder nach ihrer letzten Therapie ein Rezidiv erlitten hatten. Die lokal fortgeschrittene Erkrankung durfte nach Einschätzung des behandelnden Arztes nicht für eine Resektion mit kurativer Absicht in Frage kommen.</li> </ol>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>5. Der Patient musste eine platinhaltige Therapie (Cisplatin oder Carboplatin) im metastasierten / lokal fortgeschrittenen, neoadjuvanten oder adjuvanten Setting erhalten haben. Wenn Platin im adjuvanten / neoadjuvanten Setting verabreicht wurde, musste der Patient innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung einen Progress erlitten haben.</p> <p>6. Der Patient hatte zu Studienbeginn eine radiologisch dokumentierte metastasierte oder lokal fortgeschrittene Erkrankung.</p> <p>7. Einer archivierte Tumorgewebeprobe musste zur Vorlage im Zentrallabor vor Beginn der Studienmedikation verfügbar sein. Wenn eine archivierte Tumorgewebeprobe nicht zur Verfügung stand, musste eine frische Gewebeprobe zur Verfügung gestellt werden. Wenn eine frische Gewebeprobe aufgrund von Sicherheitsbedenken nicht zur Verfügung gestellt werden konnte, musste die Aufnahme in die Studie mit dem medizinischen Monitor besprochen werden.</p> <p>8. ECOG PS von 0 oder 1</p> <p>9. Folgende Ausgangslaborwerte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Neutrophilenzahl (ANC) <math>\geq 1500/\text{mm}^3</math></li> <li>• Thrombozytenzahl <math>\geq 100 \times 10^9/\text{l}</math></li> <li>• Hämoglobin <math>\geq 9 \text{ g/dl}</math></li> <li>• Gesamtbilirubin (TB) im Serum <math>\leq 1,5 \times</math> des oberen Wertes des Normbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>, ULN)* oder <math>\leq 3 \times</math> ULN bei Patienten mit Gilbert-Krankheit</li> <li>• Kreatinin-Clearance (CrCl) <math>\geq 30 \text{ ml/min}</math>, geschätzt nach institutionellen Standards oder gemessen anhand einer 24-Stunden-Urinsammlung (die glomeruläre Filtrationsrate [GFR] konnte anstelle von CrCl verwendet werden)</li> <li>• Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) <math>\leq 2,5 \times</math> ULN oder <math>\leq 3 \times</math> ULN bei Patienten mit Lebermetastasen*</li> </ul> <p>*Docetaxel sollte nicht als Komparator für Patienten gewählt werden, wenn das TB <math>&gt; \text{ULN}</math>, oder wenn gleichzeitig AST und / oder ALT <math>&gt; 1,5 \times</math> ULN und alkalischer Phosphatase (ALP) <math>&gt; 2,5 \times</math> ULN betragen.</p> <p>10. Weibliche Studienteilnehmerinnen mussten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sich entweder im nicht-gebärfähigen Alter befinden: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Postmenopausal (definiert als mindestens ein Jahr ohne Menstruation ohne offensichtliche pathologische oder physiologische Ursache) vor dem Screening, oder</li> <li>○ Dokumentierte chirurgische Sterilität (z. B. Hysterektomie, bilaterale Salpingektomie, bilaterale Oophorektomie).</li> </ul> </li> </ul> <p>Hinweis: Bei Amenorrhoe aufgrund einer anderen medizinischen Ursache galten die Kriterien für Frauen im gebärfähigen Alter.</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• oder wenn sie sich im gebärfähigen Alter befinden, folgende Kriterien einhalten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zustimmung, während der Studie und für mindestens 6 Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation keinen Versuch vorzunehmen, schwanger zu werden</li> <li>○ und Vorlage eines negativen Urin- oder Serumschwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor Tag 1 (Frauen mit falsch-positiven Ergebnissen und dokumentiertem Nachweis des negativen Schwangerschaftsstatus waren zur Teilnahme zugelassen)</li> <li>○ und Zustimmung heterosexuell aktiver Frauen, ab dem <i>Screening</i> und während des gesamten Studienzeitraums sowie für mindestens 6 Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation konsequent ein Kondom plus eine hocheffektive Methode zur Empfängnisverhütung* nach lokal akzeptierten Standards zu verwenden.</li> </ul> </li> <li>11. Zustimmung weiblicher Patienten, ab dem <i>Screening</i> und während des gesamten Studienzeitraums sowie für mindestens 6 Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation nicht zu stillen oder Eizellen zu spenden.</li> <li>12. Sexuell aktive männliche Patienten und deren weibliche Partnerinnen im gebärfähigen Alter mussten ab dem <i>Screening</i> und während der gesamten Studienbehandlung sowie für mindestens 6 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation ein Kondom verwenden. Wenn der Patient sich keiner Vasektomie unterzog oder nicht steril war, wie unten definiert, musste(n) seine weibliche(n) Partnerin(en) ab dem <i>Screening</i> und während der gesamten Studienbehandlung sowie mindestens 6 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation eine hocheffektive Methode zur Empfängnisverhütung* nach lokal anerkannten Standards anwenden.</li> </ul> <p>* hocheffektive Methoden zur Empfängnisverhütung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Konsequente und korrekte Anwendung von etablierten hormonellen Kontrazeptiva, die den Eisprung hemmen</li> <li>○ Etabliertes Intrauterinpeessar oder intrauterines Hormonfreisetzungssystem</li> <li>○ Beidseitiger Eileiterverschluss (Tubenligatur)</li> <li>○ Vasektomie (eine Vasektomie ist eine hocheffektive Verhütungsmethode, sofern die Abwesenheit von Spermien bestätigt wurde. Wenn nicht, sollte eine zusätzliche hocheffektive Verhütungsmethode angewendet worden sein)</li> <li>○ Beidseitige Orchiektomie oder radikale Zysto-prostatektomie / Entfernung der Samenblasen</li> <li>○ Sexuelle Abstinenz wurde nur dann als hocheffektive Methode zur Empfängnisverhütung</li> </ul>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>angesehen, wenn sie als Verzicht auf heterosexuelle Aktivitäten während des gesamten Zeitraums der Einnahme der Studienmedikation definiert wird. Die Zuverlässigkeit der sexuellen Abstinenz musste in Abhängigkeit von der Dauer der Studie und dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Teilnehmers bewertet werden.</p> <p>Hinweis: Sexuelle Enthaltbarkeit war in der Schweiz als Verhütungsmethode nicht ausreichend.</p> <p>13. Keine Samenspende männlicher Patienten ab dem <i>Screening</i> und während des gesamten Studienzeitraums sowie für mindestens 6 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>14. Patienten mit schwangerer oder stillender Partnerin(en) mussten sich während des gesamten Studienzeitraums und für mindestens 6 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation zur Abstinenz oder zur Verwendung eines Kondoms bereit erklärt haben, solange die Partnerin schwanger war oder stillte.</p> <p>15. Einverständnis des Patienten, während der Behandlung nicht an einer anderen interventionellen Studie teilzunehmen.</p> <p>Abweichungen von den Einschlusskriterien waren nicht erlaubt.</p> <p><b><u>Ausschlusskriterien</u></b></p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorbestehende sensorische oder motorische Neuropathie Grad <math>\geq 2</math>.</li> <li>2. Aktive Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS). Patienten mit behandelten ZNS-Metastasen waren zur Studie zugelassen, wenn alle folgenden Punkte zutrafen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die ZNS-Metastasen waren vor dem Screening für mindestens sechs Wochen lang klinisch stabil</li> <li>• Wenn eine Steroidbehandlung wegen ZNS-Metastasen erforderlich war, musste der Patient seit mindestens zwei Wochen eine stabile Dosis von <math>\leq 20</math> mg/Tag Prednison oder ein Prednisonäquivalent erhalten haben</li> <li>• <i>Baseline-Scans</i> zeigten keine Hinweise auf neue oder vergrößerte Hirnmetastasen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Der Patient hatte keine leptomeningeale Erkrankung</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>3. Anhaltende klinisch signifikante Toxizität (<math>\geq</math> Grad 2 mit Ausnahme von Alopezie) im Zusammenhang mit einer vorhergehenden Behandlung (einschließlich systemischer Therapie, Strahlentherapie oder Operation). Patienten mit <math>\leq</math> Grad 2 immuntherapiebedingter Hypothyreose oder Panhypopituitarismus konnten eingeschlossen werden, wenn sie gut auf eine stabile / kontrollierte Dosis einer Hormonersatztherapie</li> </ol>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>eingestellt waren (falls angezeigt). Patienten mit <math>\geq</math> Grad 3 anhaltender immuntherapiebedingter Hypothyreose oder Panhypopituitarismus wurden ausgeschlossen. Patienten mit andauernder immuntherapiebedingter Kolitis, Uveitis, Myokarditis oder Pneumonitis oder Patienten mit anderen immuntherapiebedingten UE, die hohe Dosen an Steroide (<math>&gt; 20</math> mg/Tag Prednison oder Äquivalent) erforderten, wurden ausgeschlossen.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Vorhergehende Behandlung mit Enfortumab Vedotin oder anderen MMAE-basierten ADCs.</li> <li>5. Vorhergehende Chemotherapie gegen das UC mit allen im Kontrollarm verfügbaren Studientherapien (d. h. sowohl Paclitaxel und Docetaxel, wenn Vinflunin keine lokal zugelassene Therapie war, oder Paclitaxel, Docetaxel und Vinflunin, wenn Vinflunin eine zugelassene Therapie war). Hinweis: Nach Erreichen der Vinflunin-Höchstdosis sollten Patienten, die sowohl Docetaxel als auch Paclitaxel erhalten hatten, ausgeschlossen werden.</li> <li>6. Mehr als eine vorhergehende Chemotherapie gegen das lokal fortgeschrittene oder metastasierte UC, einschließlich Chemotherapie gegen die adjuvante oder neoadjuvante Erkrankung, wenn ein Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Therapie aufgetreten war. Die Substitution von Carboplatin durch Cisplatin wurde nicht als neues Chemotherapieregime gewertet, sofern keine neuen Chemotherapeutika dem Regime hinzugefügt wurden.</li> <li>7. Anamnese einer anderen bösartigen Erkrankung innerhalb von drei Jahren vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation oder jegliches anderes Anzeichen einer Resterkrankung aus einer zuvor diagnostizierten bösartigen Erkrankung. Patienten mit nicht-melanomatösem Karzinom der Haut, lokalisiertem Prostatakrebs, der mit kurativer Absicht behandelt wurde und bei dem keine Anzeichen für eine Progression vorliegen, lokalisiertem Prostatakrebs mit niedrigem oder sehr niedrigem Risiko (gemäß Standardrichtlinien), der unter aktiver Überwachung/ beobachtendem Abwarten ohne Behandlungsabsicht steht, oder Carcinoma in situ jeglicher Art (nach vollständiger Resektion) waren zugelassen.</li> <li>8. Systemische antimikrobielle Behandlung für virale, bakterielle oder Pilzinfektionen zum Zeitpunkt der ersten Dosis von Enfortumab Vedotin. Eine routinemäßige antimikrobielle Prophylaxe war erlaubt.</li> <li>9. Aktive Hepatitis B (definiert als positiver Hepatitis-B-Oberflächenantigen-[HBsAg]-Test) oder aktive Hepatitis C (qualitativer Nachweis von Hepatitis-C-Virus-RNA).</li> </ol>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ol style="list-style-type: none"> <li>10. Anamnese einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (HIV 1 oder 2).</li> <li>11. Dokumentierte Vorgeschichte eines zerebralen vaskulären Ereignisses (Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke), einer instabilen Angina pectoris, eines Myokardinfarkts oder kardialer Symptome (einschließlich kongestiver Herzinsuffizienz), die <i>New York Heart Association</i> (NYHA) Klassifikation III-IV entsprechen, innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation.</li> <li>12. Strahlentherapie oder eine größere Operation innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation.</li> <li>13. Chemotherapie, Biologika, Prüfpräparate und / oder eine Antitumorbehandlung mit einer Immuntherapie, die nicht zwei Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation abgeschlossen war.</li> <li>14. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Enfortumab Vedotin oder einen Hilfsstoff, der in der Arzneimittelformulierung von Enfortumab Vedotin enthalten ist (einschließlich Histidin, Trehalose-Dihydrat und Polysorbat 20) oder Vorliegen einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Biopharmazeutika, die in CHO-Zellen hergestellt wurden.</li> <li>15. Bekannte Überempfindlichkeit gegen die folgenden Stoffe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel oder ein anderer in der Produktinformation aufgeführter Hilfsstoff, einschließlich Polysorbat 80;</li> <li>• Paclitaxel oder ein anderer in der Produktinformation aufgeführter Hilfsstoff, einschließlich Macrogol-glycerol-Ricinoleat 35 (Ph.Eur.) und</li> <li>• Vinflunin oder ein anderer in der Gebrauchsinformation aufgeführter sonstiger Stoff, einschließlich anderer Vincaalkaloide (Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin).</li> </ul> </li> <li>16. Kriterium wurde als Teil des Substanziellen Amendment 1 entfernt.</li> <li>17. Bekannte aktive Keratitis oder Hornhautulzerationen. Patienten mit oberflächlicher punktueller Keratitis waren zugelassen, wenn die Erkrankung nach Beurteilung des Prüfarztes angemessen behandelt wurde.</li> <li>18. Medizinische Grunderkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten, die geplante Behandlung und Nachbeobachtung zu erhalten oder zu tolerieren, beeinträchtigt hätte.</li> <li>19. Unkontrollierter Diabetes mellitus innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Unkontrollierter Diabetes war definiert als HbA1c <math>\geq 8\%</math> oder HbA1c zwischen <math>7\%</math> und <math>&lt; 8\%</math> mit begleitenden Diabetes-Symptomen (Polyurie oder</li> </ol>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Polydipsie), die nicht anderweitig erklärt werden konnten.</p> <p>Abweichungen von den Ausschlusskriterien waren nicht zulässig.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Diese multinationale, multizentrische Studie wurde an 158 Studienzentren in insgesamt 19 Ländern* durchgeführt: Argentinien (1), Australien (4), Österreich (3), Belgien (9), Kanada (11), Dänemark (3), Frankreich (14), Deutschland (5), Italien (7), Japan (25), Niederlande (4), Portugal (3), Republik Korea (11), Russische Föderation (4), Spanien (15), Schweiz (2), Taiwan (6), Vereinigtes Königreich (6) und Vereinigte Staaten (25).</p> <p>*Anzahl der nationalen Studienzentren jeweils in Klammern.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die für die Studie geeigneten Teilnehmer wurden in zwei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 randomisiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Enfortumab Vedotin</li> <li>2. Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin)</li> </ol> <p>Die Studienteilnehmer erhielten die jeweiligen Behandlungen wie folgt:</p> <p><u>Enfortumab Vedotin</u></p> <p>Enfortumab Vedotin wurde in einer Dosis von 1,25 mg/kg als intravenöse Infusion über ca. 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 28-tägigen Zyklus verabreicht. Traten IRRs nicht auf, wurde die Infusionsrate für alle Patienten so berechnet, dass eine ungefähr 30-minütige Infusionsdauer erreicht wurde. Enfortumab Vedotin wurde nicht als Push- oder Bolusinfusion verabreicht und nicht mit anderen Medikationen gemischt. Zwischen den einzelnen Dosen von Enfortumab Vedotin sollte mindestens 1 Woche vergehen.</p> <p>Die gewichtsabhängige Dosierung wurde anhand des tatsächlichen Körpergewichts des Patienten an Tag 1 eines jeden Zyklus berechnet. Eine Neuberechnung der Dosis auf Basis des tatsächlichen Körpergewichts an den Tagen 8 und 15 eines jeden Zyklus für Arm A war nicht erforderlich, es sei denn, dies war aufgrund institutioneller Standards notwendig. Eine Ausnahme von der gewichtsbasierten Dosierung wurde für Patienten mit einem Gewicht von &gt; 100 kg vorgenommen; für diese Studienteilnehmer wurde die Dosis auf der Basis von 100 kg berechnet. Die maximal zulässige Dosis in dieser Studie betrug 125 mg.</p> <p>Eine Dosisreduktion auf 1 mg/kg (eine Reduktion um eine Dosisstufe [Dosisstufe – 1]) und auf 0,75 mg/kg (eine Reduktion um zwei Dosisstufen [Dosisstufe – 2]) war in Abhängigkeit von der Art und Schwere der Toxizität erlaubt. Patienten, die eine Dosisreduktion benötigten, durften um eine Dosisstufe re-esskaliert werden (d. h. Patienten, die auf 0,75 mg/kg reduziert wurden, durften nur auf 1 mg/kg re-esskaliert werden), vorausgesetzt, die Toxizität verbesserte sich auf den</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Ausgangswert zu Studienbeginn oder <math>\leq</math> Grad 1 und ein Absetzen der Studienmedikation aus Toxizitätsgründen war nicht erforderlich. Eine Re-Eskalation bei erneutem Auftreten von UE war nicht erlaubt. Bei Patienten mit Hornhautbezogenen-UE <math>\geq</math> Grad 2 war eine Dosis-Re-Eskalation nicht erlaubt.</p> <p><u>Kontrollarm</u></p> <p><b>Paclitaxel</b></p> <p>Die Studienbehandlung mit Paclitaxel wurde als intravenöse Infusion an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus nach Abschluss aller Verfahren und Untersuchungen verabreicht. Paclitaxel wurde in einer Dosierung von 175 mg/m<sup>2</sup> verabreicht, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Alle Patienten sollten vor der Verabreichung von Paclitaxel eine Prämedikation erhalten, um schwere Überempfindlichkeitsreaktionen zu verhindern. Eine solche Prämedikation kann bestanden haben aus Dexamethason 20 mg oral, verabreicht etwa 12 und 6 Stunden vor der Paclitaxel-Gabe, Diphenhydramin (oder dessen Äquivalent) 50 mg intravenös 30 bis 60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe, und Cimetidin (300 mg) oder Ranitidin (50 mg) intravenös 30 bis 60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe. Das geeignete Prämedikationsschema konnte vom Prüfarzt festgelegt werden.</p> <p><b>Docetaxel</b></p> <p>Docetaxel wurde als intravenöse Infusion an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus nach Abschluss aller Verfahren und Untersuchungen verabreicht, einschließlich der erforderlichen Prämedikation gemäß dem lokalen Behandlungsstandard vor Tag 1. Docetaxel wurde in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> verabreicht, sofern nicht anders angegeben. Für weitere Hinweise zur Docetaxel-Dosierung wurden die lokale Produktinformation und die institutionellen Richtlinien für Docetaxel herangezogen. Docetaxel wurde über 1 Stunde oder nach lokalen Richtlinien verabreicht.</p> <p>Alle Patienten sollten gemäß dem lokalen Behandlungsstandard eine Prämedikation mit Kortikosteroiden erhalten, wie z. B. Dexamethason 16 mg/Tag oral (z. B. 8 mg zweimal täglich) für 3 Tage, beginnend am Tag vor der Verabreichung von Docetaxel, um die Häufigkeit und die Schwere der Flüssigkeitsretention sowie die Schwere der Überempfindlichkeitsreaktionen zu reduzieren. Die geeignete Prämedikation konnte vom Prüfarzt festgelegt werden.</p> <p><b>Vinflunin</b></p> <p>Die Studienbehandlung mit Vinflunin wurde als intravenöse Infusion an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus nach Abschluss aller Verfahren und Untersuchungen verabreicht. Vinflunin wurde in einer Dosierung von 320 mg/m<sup>2</sup> verabreicht, sofern nicht anders angegeben.</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Generell sollte die Behandlung mit einer Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) bei arzneimittelbedingten hämatologischen Toxizitäten Grad 4 und bei nicht-hämatologischen Toxizitäten <math>\geq</math> Grad 3 unterbrochen und die nachfolgenden Dosen entsprechend dem Protokoll modifiziert werden. Dosismodifikationen wurden für alle nachfolgenden Dosen angewendet. Spezifische Anleitungen zur Dosismodifikation für Paclitaxel, Docetaxel und Vinflunin sind im Studienprotokoll zu finden. Dosismodifikationen sollten auch gemäß den lokalen Produktinformationen und institutionellen Richtlinien berücksichtigt werden</p> <p>Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur radiologischen Krankheitsprogression beurteilt durch den Prüfarzt, dem Eintreten weiterer Kriterien für einen Behandlungsabbruch oder dem Studienende, je nachdem, was zuerst eintrat.</p>
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	<p><b><u>Primärer Endpunkt</u></b></p> <p>Das OS war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglichem Grund. Es wurden alle aufgetretenen Ereignisse bis zum Datenschnitt berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese während der Einnahme der Studienmedikation oder nach Abbruch dieser aufgetreten sind.</p> <p><b><u>Sekundäre Endpunkte</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS1 nach RECIST v 1.1</li> <li>• ORR (komplettes Ansprechen [CR] + partielles Ansprechen [PR]) nach RECIST v 1.1</li> <li>• DCR (CR + PR + stabile Erkrankung) nach RECIST v 1.1</li> <li>• DOR nach RECIST v 1.1</li> <li>• PRO (<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> [EORTC] <i>Quality of Life Questionnaire</i> [QLQ-C30] und <i>EuroQOL 5-dimension 5-level Questionnaire</i> [EQ-5D-5L])</li> </ul> <p>Das PFS1 wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Eintreten einer radiologischen Krankheitsprogression (gemäß RECIST Version 1.1), beurteilt durch den Prüfarzt, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p>Die ORR wurde definiert als der Anteil an Patienten mit einem besten Ansprechen (BOR), welches einem bestätigten CR oder PR gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1, beurteilt durch den Prüfarzt, entsprach.</p> <p>Ein CR war definiert als das Verschwinden aller Ziel- und nicht-Ziel-Läsionen. Alle pathologischen Lymphknoten mussten eine</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Reduktion der kurzen Achse auf &lt; 10 mm gegenüber der Messung zu Studienbeginn aufweisen.</p> <p>Ein PR war definiert als eine mindestens 30 %-ige Abnahme der Summe der Durchmesser (längste für nicht nodale Läsionen, kurze Achse bei nodalen Läsionen) der Zielläsionen im Vergleich zur Summe der Durchmesser bei Studienbeginn als Referenzwert.</p> <p>Die DCR wurde definiert als der Anteil an Patienten mit einem BOR eines bestätigten CR oder PR sowie einer stabilen Erkrankung basierend auf RECIST-Kriterien Version 1.1, beurteilt durch den Prüfarzt.</p> <p>Die DOR wurde definiert als der Zeitraum vom Datum des ersten durch den Prüfarzt bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechens (was zuerst erfasst wurde) bis zum Datum einer dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod, je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p>Die Daten zu den PROs wurden in der Studie EV-301 mittels zwei Instrumenten erhoben, dem EORTC QLQ-C30 und dem EQ-5D-5L, welche beide in dieser lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC-Patientenpopulation validiert wurden. Die PRO-Daten wurden zu protokollierten Zeitpunkten von allen randomisierten Patienten erhoben.</p> <p><b><u>Sicherheitsendpunkte</u></b></p> <p>Sicherheitsendpunkte umfassten UEs, Labortests, Vitalparameter, Elektrokardiogramme (EKGs) und den <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> (ECOG PS).</p> <p>Ein UE (Häufigkeit, Schwere, Schweregrad und Zusammenhang mit der Studienmedikation) war definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten, das zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels zusammenhing, unabhängig davon, ob es als arzneimittelbedingt angesehen wurde oder nicht. Ein UE konnte daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), Symptom oder jede Krankheit (neu oder verschlimmert) sein, die zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels assoziiert waren. Um alle Ereignisse zu identifizieren, die mit der Studie in Verbindung standen und zu einer Änderung der Studiendurchführung führen konnten, wurden alle UE durch Astellas dokumentiert, auch wenn der Patient keine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten hatte. Die Erfassung der UE begann nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung und wurde bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst.</p> <p>Ein UE galt als schwerwiegend, wenn es nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tödlich verlief;</li> </ul>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• lebensbedrohlich war (ein UE wurde als lebensbedrohlich nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors angesehen, wenn dessen Auftreten den Patienten in unmittelbare Lebensgefahr brachte. UEs, deren Auftreten in einer schwereren Form möglicherweise den Tod verursacht hätten, wurden nicht eingeschlossen);</li> <li>• zu anhaltender oder erheblicher Behinderung / Unfähigkeit oder eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, die üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verrichten, führte;</li> <li>• zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsfehler führte;</li> <li>• einen stationären Krankenhausaufenthalt (außer im Rahmen der Studie geplante Verfahren) erforderlich machte oder einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes nach sich zog (ausgenommen, die Verlängerung des geplanten Krankenhausaufenthaltes wurde nicht durch ein UE verursacht). Ein Krankenhausaufenthalt zur Behandlung / Beobachtung / Untersuchung, der durch ein UE verursacht wurde, wurde als schwerwiegend eingestuft);</li> <li>• andere medizinisch wichtige Ereignisse</li> </ul> <p><b><u>Explorative Endpunkte</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Explorative genomische und / oder andere Biomarker im Tumorgewebe und im peripheren Blut, die mit dem Behandlungserfolg korrelieren könnten, einschließlich der Nectin-4-Expression</li> <li>• Pharmakokinetische Plasma- oder Serumkonzentrationen von TAb, ADC und MMAE</li> <li>• Inzidenz von ATAs nach Enfortumab Vedotin-Gabe</li> <li>• PFS2 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nach dem PFS1 gingen die Patienten in die Langzeitnachbeobachtung über und wurden gemäß den institutionellen Richtlinien (jedoch mindestens alle drei Monate ab dem Datum der <i>Follow-up-Visite</i>) hinsichtlich des Überlebensstatus und des Progressionsstatus unter der nachfolgenden Therapie (d. h. PFS2) weiter beobachtet.</li> <li>○ Das PFS2 wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Auftreten einer Krankheitsprogression nach Initiierung einer neuen Anti-Krebs-Therapie oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat. Sofern eine Krankheitsprogression unter der nachfolgenden Therapie nicht zuverlässig bestimmt werden konnte, wurde das PFS2 als der Beginn einer anderen Behandlung oder dem Tod, je nachdem was zuerst eintrat, definiert.</li> </ul> </li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen (TTR), definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten CR oder PR (je nachdem, was zuerst dokumentiert wurde), nach Bestätigung durch den Prüfarzt. Die TTR wurde nur für Patienten erhoben, die eine bestätigte CR oder PR erreichten.</li> </ul>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> <li>HRU.</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><b><u>Änderungen des statistischen Analyseplans</u></b>  <b>Änderungen gegenüber geplanten Analysen</b></p> <p>Eine <i>ad-hoc</i>-Sensitivitätsanalyse wurde unter Verwendung der tatsächlichen Stratifikationsfaktoren für das Gesamtüberleben durchgeführt, um etwaige nicht übereinstimmende Stratifikationsfaktoren zu berücksichtigen. Die Stratifikationsfaktoren umfassten den ECOG PS zu Studienbeginn, Region und Lebermetastasen zu Studienbeginn.</p> <p>Gemäß dem SAP wurden zur Erhebung der PRO-Endpunkte Zeitfenster für jeden Erhebungszeitpunkt definiert, wie im SAP dargestellt. Der vordefinierte Analyseansatz führte zu einem wochenweisen <i>Cut-off</i>, beginnend in der Mitte jeder Woche bis zur Mitte der Folgeweche. Dieser Ansatz führte unbeabsichtigt zu einer Fehlanpassung, die die Berechnung der Rücklaufquoten insbesondere zu Woche 12 künstlich senkte. Infolgedessen wurden das Ausfüllen der Fragebögen und die Rücklaufquoten sowie die Analysen für den EORTC QLQ-C30 und den EQ-5D ebenfalls in <i>ad-hoc</i>-Analysen ausgewertet, welche eine geeignetere Eingrenzung für den Beginn und das Ende jeder Woche ermöglichten. Die <i>ad-hoc</i>-Analyse stimmte mit den Zeitfenstern zur Erfassung klinischer Ergebnisse überein; zum Beispiel entsprach das Zeitfenster der Woche 12 Tag 78 bis Tag 90, wobei die obere Grenze der Analyse nicht genau dem Ende der Woche entsprach. Beide Analysensätze befinden sich in den Tabellen, Abbildungen und <i>Listings</i> dieser Analysen. Die Zusammenfassung der Analysen (dass die Patienten während der Behandlung mit Enfortumab Vedotin oder der Chemotherapie stabile QoL-Werte aufwiesen und es keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gab) wurden durch beide Analysen unterstützt.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Beim Studiendesign handelte es sich um ein gruppensequenzielles Design mit zwei geplanten Analysen: Eine Interimsanalyse und eine finale (primäre) Analyse. Die Interims- und die finale Analyse waren nach der vorgegebenen Anzahl an Todesfällen vorgesehen. Die Typ I-<i>Family-Wise-Error-Rate</i> für diese Studie wurde gemäß der Multiplizitäts-Adjustierungsregel streng auf 0,025 (einseitig) kontrolliert. Für die Interimsanalyse sollte das OS auf dem einseitigen Signifikanzniveau von 0,00541 für die Wirksamkeit gemäß der O'Brien-Fleming-Grenze, unter Verwendung einer <i>Lan-DeMets-Alpha Spending Function</i>, getestet werden. Die sekundären Endpunkte PFS1, ORR und DCR sollten sequenziell getestet werden, sofern das primäre OS abgelehnt wurde.</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Ungefähr 600 Patienten sollten im Verhältnis von 1:1 auf zwei Behandlungsarme randomisiert werden: Enfortumab Vedotin (Arm A) und Chemotherapie (Arm B). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert gemäß dem ECOG PS (0 vs. 1), Region (Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige) und Lebermetastasen (Ja vs. Nein). Unter der Annahme einer <i>Hazard Ratio</i> (HR) = 0,75 (medianes OS in Arm A und Arm B von 10,7 bzw. 8 Monaten), einer <i>Drop-out-Rate</i> von 10 %, der finalen Analyse bei geplanten 439 Todesfällen und einer Interimsanalyse bei 65 % der gesamten geplanten Ereignisse (entspricht 285 Todesfällen), würde diese Stichprobengröße eine <i>Power</i> von 85 % aufweisen, um einen statistisch signifikanten Unterschied bei einer einseitigen Typ-I-Fehlerrate von 0,025 zu erhalten.</p> <p>Die Stichprobengröße wurde durch den primären Endpunkt OS bestimmt. Die geplante Stichprobengröße bot eine <i>Power</i> von mehr als 90 %, um statistisch signifikante Unterschiede bei ausgewählten sekundären Endpunkten nachzuweisen: PFS1 (unter der Annahme, dass das mediane PFS1 in Arm A und Arm B 6 bzw. 4 Monate betrug), ORR und DCR (unter der Annahme eines 15 %-igen Behandlungsunterschieds zwischen Arm A und Arm B).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Interimsanalyse</b></p> <p>Die Interimsanalyse war geplant, nachdem ca. 285 OS-Ereignisse (ca. 65 % der insgesamt geplanten Ereignisse) beobachtet wurden. Das OS wurde anhand eines einseitigen 0,00541 Signifikanzniveau für die Wirksamkeit gemäß der <i>Lan-DeMets-Alpha Spending Function</i> mit einer der O'Brien-Fleming-Grenze getestet. Das IDMC kann empfehlen die Studie bei der Interimsanalyse aufgrund eines statistisch signifikanten OS-Ergebnisse zugunsten von Enfortumab Vedotin abubrechen. Wenn die Gesamtzahl an 439 Todesfälle erreicht wird, wird die finale OS-Analyse durchgeführt und die Hypothese auf dem einseitigen Signifikanzniveau von 0,02332 (einseitig) getestet. Wenn die genaue Anzahl der Ereignisse bei den Interims- und finalen Analysen anders als geplant war, sollte das Signifikanzniveau entsprechend angepasst werden, basierend auf der O'Brien-Fleming-Methode mit einer <i>Lan-DeMets-Alpha Spending Function</i>.</p> <p>Die Interimsanalyse wurde vom <i>Independent Data Analysis Center</i> (IDAC) durchgeführt und die Ergebnisse vom IDMC überprüft. Darüber hinaus wurden die Sicherheitsdaten während der Studie in regelmäßigen Abständen vom IDMC überprüft. Eine Überprüfung der Sicherheitsdaten durch das IDMC war vorgesehen, nachdem die ersten 50 Patienten randomisiert worden waren und die Patienten die Studienmedikation für etwa</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>drei Monate eingenommen hatten. Die vollständigen Verfahren für die IDMC-Sicherheitsüberprüfung und Interimsanalyse sind in der IDMC-Charta und im Interimsanalyseplan beschrieben.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (Datenschnitt: 15.07.2020) waren 299 OS-Ereignisse eingetreten. Der Sponsor wurde durch das IDMC informiert, dass die Wirksamkeitsgrenzen für das OS überschritten wurden und die primäre OS-Analyse mit dem Datenschnitt zum 15.07.2020 durchgeführt. Im Rahmen des Datenschnittes für die Interimsanalyse wurde das Protokoll dahingehend geändert, dass Patienten aus dem Chemotherapie-Arm in den Enfortumab-Vedotin-Arm wechseln durften.</p> <p><b>Abbruch der Studie</b></p> <p>Es stand den Patienten, ohne Angabe von Gründen, eines Nachteils oder einer Strafe, jederzeit frei, die Studienbehandlung abzubrechen und / oder aus der Studie auszusteigen. Es stand ebenfalls dem Prüfarzt frei, die Teilnahme eines Probanden an der Studie jederzeit zu beenden, wenn es der klinische Zustand des Patienten dies rechtfertigte.</p> <p>Alle Patienten, die die Studienbehandlung abbrachen, sollten in der Studie verbleiben und für die protokollspezifischen Nachuntersuchungen gemäß dem Untersuchungsplan zur Verfügung stehen, bis der Patient ausdrücklich sein Einverständnis für jeden weiteren Kontakt mit ihm / ihr oder mit Personen, die zuvor vom Patienten autorisiert wurden, diese Informationen weiterzugeben, zurücknahm.</p> <p>Lag ein Patient mit einem aktuell auftretenden UE oder einem unbehandelten Laborergebnis signifikant außerhalb der Referenzwerte, sollte der Prüfarzt versuchen, eine Nachbeobachtung anzubieten bis sich der Zustand stabilisiert hatte oder nicht mehr klinisch signifikant war.</p> <p>Im Folgenden sind die Abbruchkriterien der Behandlung für den individuellen Patienten aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Patient entwickelt eine radiologische Krankheitsprogression.</li> <li>• Der Patient muss eine andere systemische Anti-Krebs-Therapie für den zugrundeliegenden oder neuen Tumor erhalten.</li> <li>• Der Patient entwickelt eine inakzeptable Toxizität.</li> <li>• Die weibliche Studienteilnehmerin wird schwanger.</li> <li>• Der Prüfarzt entscheidet, dass es im besten Interesse des Patienten sei, die Behandlung abzubrechen.</li> <li>• Der Studienteilnehmer lehnt die weitere Behandlung ab.</li> <li>• Der Studienteilnehmer hält sich nach Einschätzung des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors nicht an den Untersuchungsplan.</li> <li>• Der Studienteilnehmer ist trotz angemessener Bemühungen des Prüfarztes, ihn ausfindig zu machen, nicht mehr zu erreichen (<i>Lost to Follow-up</i>).</li> </ul>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod.</li> </ul> <p>Patienten, die das Studienmedikament vor Erreichen des PFS1 absetzen und in das <i>Follow-up</i> nach der Behandlung übergehen, werden aus dem Nachbeobachtungszeitraum ausgeschlossen, wenn einer der folgenden Punkte auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Patient entwickelt eine radiologische Krankheitsprogression (d. h. PFS1) basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes.</li> <li>• Der Patient beginnt eine neue systemische Anti-Krebs-Therapie (erste Linie der Krebstherapie nach Absetzen des Studienmedikaments).</li> <li>• Tod.</li> <li>• Der Patient lehnt die weitere Studienteilnahme ab (d. h., er zieht seine Einwilligung zurück).</li> <li>• Der Studienteilnehmer ist trotz angemessener Bemühungen des Prüfarztes, ihn ausfindig zu machen, nicht mehr zu erreichen (<i>Lost to Follow-up</i>).</li> </ul> <p>Der Studienteilnehmer wird aus der <i>Long-term Follow-up</i>-Periode (für PFS2) ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Ereignisse eintritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Studienteilnehmer beginnt eine neue systemische Anti-Krebs-Therapie (zweite Linie der Krebstherapie nach Absetzen des Studienmedikaments)</li> <li>• Der Patient weist nach Einschätzung des Prüfarztes Anzeichen einer Krankheitsprogression auf</li> <li>• Der Patient lehnt die weitere Studienteilnahme ab (d. h., er zieht seine Einwilligung zurück).</li> <li>• Der Studienteilnehmer ist trotz angemessener Bemühungen des Prüfarztes, ihn ausfindig zu machen, nicht mehr zu erreichen (<i>Lost to Follow-up</i>).</li> <li>• Tod.</li> <li>• Der Sponsor beendet die <i>Lost to Follow-up</i>-Periode.</li> </ul> <p>Der Studienteilnehmer wird aus der <i>Survival-Follow-up</i>-Periode ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Ereignisse eintritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Patient lehnt die weitere Studienteilnahme ab (d. h., er zieht seine Einwilligung zurück).</li> <li>• Der Studienteilnehmer ist trotz angemessener Bemühungen des Prüfarztes, ihn ausfindig zu machen, nicht mehr zu erreichen (<i>Lost to Follow-up</i>).</li> <li>• Tod.</li> <li>• Der Sponsor beendet die <i>Survival-Follow-up</i>-Periode.</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 gemäß den Randomisierungsplänen durch ein <i>Interactive Response Technology</i> -System (IRT) in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Prüfarzte sollten vor der Randomisierung eine

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		Behandlung aus den Optionen in Arm B für alle Patienten auswählen. Innerhalb des Kontrollarms sollte der Gesamtanteil an Patienten, die Vinflunin erhalten, auf etwa 35 % begrenzt werden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach den folgenden Kriterien stratifiziert: ECOG PS (0 vs. 1), Region (Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige) und Lebermetastasen (Ja vs. Nein).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 gemäß den Randomisierungsplänen durch ein IRT in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert. Alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden randomisiert. Das örtliche Studienpersonal gab die Behandlung entsprechend der Zuweisung durch das IRT-System aus. Spezifische Abläufe für die Randomisierung durch das IRT waren im Studienhandbuch enthalten.
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?	siehe Punkt 9
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?	Obwohl es sich bei der Studie um eine <i>Open-Label</i> -Studie handelte, wurden zur Wahrung der Studienintegrität und zur Erhöhung der Glaubwürdigkeit der Studienergebnisse die Analysen aggregiert oder zusammengefasst nach randomisierter Behandlungszuweisung oder tatsächlicher Behandlungszuweisung begrenzt zugänglich gemacht und vor dem Datenschnitt dokumentiert. Die Interimsanalyse wurde extern von einem IDAC durchgeführt und die Ergebnisse vom IDMC überprüft.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<b><u>Analysenpopulationen</u></b> <b><u>Full-Analysis-Set (FAS):</u></b> Das FAS war definiert als alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden. Dieses Analyseset entsprach dem <i>Intent-to-treat</i> -Prinzip (ITT = FAS). Das FAS stellte das primäre Analyseset für die Wirksamkeitsanalysen, mit Ausnahme von Wirksamkeitsanalysen zu Ansprechraten, dar. Demografische Merkmale und <i>Baseline</i> -Charakteristika lagen für das FAS vor. <b><u>Safety-Analysis-Set (SAF):</u></b> Das SAF war definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese wurde für die Sicherheitsanalysen

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>herangezogen. Die Patienten wurden auf Basis der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.</p> <p><u>Response-Evaluable-Set (RES)</u>: Das RES war definiert als alle Patienten im FAS, die zu Studienbeginn eine messbare Erkrankung (gemäß RECIST v1.1) nach Einschätzung des Prüfarztes aufwiesen. Das RES wurde für die primäre Wirksamkeitsanalyse der Ansprechraten (z. B. ORR und DCR) herangezogen. Die Patienten wurden basierend auf den randomisierten Behandlungen analysiert.</p> <p><b><u>Statistische Methodik</u></b></p> <p>Kontinuierliche Daten wurden deskriptiv zusammengefasst, einschließlich Anzahl der Patienten (n), Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum. Kategoriale Daten wurden nach Häufigkeiten und Prozentsätzen zusammengefasst. Die Prozentsätze der einzelnen Kategorien basierten auf der Anzahl der Patienten ohne fehlende Daten (d. h., sie addieren sich zu 100 %). Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven wurden für <i>Time-to-event</i> Variablen erstellt und die mediane Überlebenszeit wurde mit einem zweiseitigen 95 %-KI geschätzt.</p> <p>Zusammenfassungen auf dem FAS und RES (z. B. Dispositions-, <i>Baseline</i>- und Wirksamkeitsdaten) wurden nach der durch das IRT-System zugewiesenen randomisierten Behandlung dargestellt. Sicherheitsanalysen und andere Zusammenfassungen, die auf dem SAF basieren, wurden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung dargestellt.</p> <p>Alle nominalen Vergleiche wurden mit einem 2-seitigen Test auf dem Signifikanzniveau <math>\alpha = 0,05</math> durchgeführt. Die Multiplizitäts-Adjustierung wurde zur Durchführung formaler statistischer Tests für Wirksamkeitsendpunkte verwendet.</p> <p>Alle Datenverarbeitungen, Zusammenfassungen und Analysen wurden mit SAS® v9.3 oder höher auf Unix durchgeführt.</p> <p><b><u>Analysen des primären Endpunktes</u></b></p> <p>Der primäre Endpunkt OS war definiert als die Zeit ab dem Datum der Randomisierung bis zum dokumentierten Datum des Todes aus jeglichem Grund. Alle Todesfälle am oder vor dem Stichtag der Datenanalyse wurden eingeschlossen, unabhängig davon, ob das Ereignis während der Einnahme oder nach Absetzen der Studienmedikation eintrat. Patienten, die zum Zeitpunkt des Stichtages der Datenanalyse noch am Leben waren, sollten zum letzten bekannten Überlebensdatum oder zum Stichtag der Datenanalyse zensiert werden, je nachdem, welches Datum früher lag. Alle Daten am oder vor dem Stichtag der Datenanalyse (z. B. Datum der Laboruntersuchung, Datum der Verabreichung des Medikaments), die den Status des Patienten bezüglich des Überlebens unterstützen könnten, sollten zur Ableitung des letzten bekannten Überlebensdatums verwendet werden. Verstorbene Patienten oder Patienten, deren letztes</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>bekanntes Überlebensdatum nach dem Stichtag der Datenanalyse lag sollten am Stichtag zensiert werden.</p> <p>OS (in Tagen) wurde berechnet als: (Datum des Todes oder zensiert) - (Datum der Randomisierung) + 1.</p> <p>Die primäre Analysepopulation für OS war das FAS.</p> <p>Die Verteilung des OS wurde für jeden Behandlungsarm mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und die primäre Analyse zum Vergleich von Arm A und Arm B mit dem log-rank Test, stratifiziert nach ECOG PS (0 vs. 1), Region (Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige) und Lebermetastasen (Ja vs. Nein) nach IRT durchgeführt. Zusätzlich wurde das stratifizierte Cox-Proportional-Hazards-Modell (Stratifikationsfaktoren siehe log-rank Test) verwendet, um die HR und das entsprechende 95 %-KI zu schätzen.</p> <p>Der Vergleich zwischen Arm A (Enfortumab Vedotin) und Arm B (Chemotherapie) wurde in einer geplanten Interimsanalyse und in der finalen (primären) Analyse geprüft.</p> <p>Die Nullhypothese lautete:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>H_{01}</math>: Das OS in Arm A ist nicht besser als das des Vergleichsarms B</li> </ul> <p>Die zugehörige Alternativhypothese lautete:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>H_{11}</math>: Das OS in Arm A ist besser als das des Vergleichsarms B</li> </ul> <p>Die primäre OS-Analyse wurde mit dem FAS durchgeführt.</p> <p>Zusätzliche Sensitivitätsanalysen für das OS beinhalteten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS-Analyse basierend auf dem unstratifizierten log-rank Test</li> <li>• Ein Ungleichgewicht bei der Verwendung einer anschließenden Anti-Krebs-Therapie (einschließlich der anschließenden Verwendung von Enfortumab Vedotin) könnte die Inferenz beim OS möglicherweise verzerrt haben. Die folgenden Methoden sollten verwendet werden, um den Einfluss der Verwendung einer nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie auf das OS zu bewerten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Rank-preserving structural failure time</i> (RPSFT) Methode: Mit dieser Methode sollte der Einfluss von Patienten aus Arm B, die Enfortumab Vedotin als Folgetherapie erhielten, abgeschätzt werden, indem die Überlebensdauer der Patienten rekonstruiert wurde, als ob sie nie Enfortumab Vedotin erhalten hätten</li> <li>○ Methode der inversen Wahrscheinlichkeit der Zensierungsgewichte (IPCW): Patienten, die eine Folgetherapie erhielten, sollten zum Zeitpunkt der sequentiellen Anti-Krebs-Therapie zensiert werden, aber die Patienten sollten entsprechend ihrer Wahrscheinlichkeit, eine Folgetherapie zu erhalten, gewichtet werden.</li> </ul> </li> <li>• Um mögliche Auswirkungen von COVID-19 zu beurteilen, wurden die folgenden Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</li> </ul>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analog der OS-Primäranalyse, außer dass Patienten, die aufgrund einer COVID-19 Infektion starben, zum Todeszeitpunkt zensiert werden.</li> <li>○ Analog der OS-Primäranalyse, jedoch sollten Patienten, die aufgrund einer COVID-19-Infektion starben, aus der Analyse ausgeschlossen werden.</li> </ul> <p><b><u>Analysen der sekundären Wirksamkeitsendpunkte</u></b></p> <p>Die primäre Analyse von PFS1, ORR, DOR und DCR basierte auf den RECIST v1.1-Kriterien, bewertet durch den Prüfarzt.</p> <p><b>PFS1</b></p> <p>Das vom Prüfarzt anhand des FAS beurteilte PFS1 stellte den sekundären Endpunkt dar. Der formale statistische Vergleich von Arm A (Enfortumab Vedotin) und Arm B (Chemotherapie) wurde gemäß der geplanten Multiplizitäts-Adjustierungsregel durchgeführt.</p> <p>Die Verteilung der PFS1-Ereignisse wurde für jeden Behandlungsarm mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen Arm A und Arm B mit dem log-rank-Test verglichen, stratifiziert nach ECOG PS (0 vs. 1), Region (Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige) und Lebermetastasen (Ja vs. Nein) nach IRT. Zusätzlich wurde das stratifizierte Cox-Proportional-Hazards-Modell verwendet, um die HR und das entsprechende 95 %-KI zu schätzen.</p> <p>Um die Robustheit des PFS1-Endpunkts zu bewerten, wurde eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die Folgendes beinhaltete:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS1-Analyse basierend auf dem unstratifizierten log-rank Test</li> <li>• Sensitivitätsanalyse zur FAS durch Entfernung der Zensierung von PD- oder Todesereignissen, die nach zwei versäumten aufeinanderfolgenden Tumorbeurteilungen auftreten</li> <li>• Um mögliche Auswirkungen von COVID-19 zu bewerten, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, wie oben für OS beschrieben.</li> </ul> <p><b>ORR</b></p> <p>Der Vergleich der ORR zwischen Arm A und Arm B wurde mit dem stratifizierten <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> (CMH)-Test durchgeführt. Die primäre Analyse basierte auf dem RES. Darüber hinaus wurde die ORR für jeden Arm geschätzt und das entsprechende 95 %-KI geschätzt. Der formale statistische Vergleich der ORR zwischen Arm A und Arm B wurde nur gemäß der geplanten Multiplizitäts-Adjustierungsregel durchgeführt. Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse für die ORR beinhaltete den Vergleich der ORR, unabhängig von der Bestätigung.</p> <p><b>DOR</b></p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Für Patienten im RES, die eine bestätigte CR oder PR erreichten, wurde die Verteilung der DOR mit der Kaplan-Meier-Methode für jeden Behandlungsarm geschätzt.</p> <p><b>DCR</b></p> <p>Der Vergleich der DCR zwischen Arm A und Arm B wurde mit dem stratifizierten CMH-Test durchgeführt. Darüber hinaus wurde die DCR für jeden Arm und das entsprechende 95 %-KI geschätzt. Der formale statistische Vergleich von Arm A und Arm B wurde nur gemäß der geplanten Multiplizitäts-Adjustierungsregel durchgeführt. Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse für die DCR beinhaltete den Vergleich der DCR, unabhängig von der Bestätigung.</p> <p><b>EORTC QLQ-C30</b></p> <p>Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 wurde bei jeder Studienvisite erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Rücklaufquote (unadjustiert) wurde bei jedem Studienbesuch wie folgt berechnet: Anzahl der Patienten, die die Mindestanforderungen für die Bewertung von mindestens einer Kategorie des Fragebogens erfüllen, geteilt durch die Anzahl der Patienten im FAS.</li> <li>• Die Rücklaufquote (adjustiert) wurde bei jedem Studienbesuch bei allen Patienten mit PRO-Daten unter Bereitstellung folgender Daten berechnet: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die alle EORTC QLQ-C30-Fragen ausgefüllt hatten</li> <li>○ Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, für die mindestens eine Subskala des EORTC QLQ-C30 berechnet werden konnte (Mindestanforderungen für die Bewertung des Instruments)</li> <li>○ Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit mindestens einer ausgefüllten EORTC QLQ-C30-Frage</li> </ul> </li> </ul> <p>Die unadjustierten und adjustierten Rücklaufquoten sollten auch grafisch mittels eines Liniendiagramms für jeden Behandlungsarm dargestellt werden.</p> <p>Für jede der QLQ-C30-Subskalen wurden Mittelwerte, SD sowie die Veränderung gegenüber dem Wert zu <i>Baseline</i> bei jeder geplanten Bewertung berichtet. Die Analysen umfassten Daten ab <i>Baseline</i> bis zu den letzten verfügbaren Daten für alle Patienten im FAS.</p> <p>Zusätzlich wurde die Veränderung des Global Health Status (QL2, 2-Item-QoL-Subskala des EORTC QLQ-C30) gegenüber dem Ausgangswert mit einem eingeschränkten Maximum-Likelihood-Modells für wiederholte Messungen (mixed model repeated measures [MMRM]) analysiert. Das primäre Ziel dieser Analyse war der Vergleich zwischen Enfortumab Vedotin und Chemotherapie in Woche 12. Der Zeitpunkt in Woche 12 wurde gewählt, um den Einfluss fehlender Daten zu minimieren, da der</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Median des PFS1 für den Chemotherapie-Arm 4 Monate betrug. Die Analyse basierte auf beobachteten Daten (d. h. Daten, die zu jedem Zeitpunkt erhoben wurden, ohne Übertrag vorheriger Werte). Nur Patienten mit einem <i>Baseline</i>- und mindestens einem <i>Post-Baseline-Score</i> wurden in die Analyse einbezogen. Daten aus einer begrenzten Anzahl an PRO-Bewertungen konnten im Falle eines substantiellen <i>Dropouts</i> bis Woche 12 verwendet werden (d. h., die Analyse wurde auf die Erhebungszeitpunkte beschränkt, zu denen mindestens 10 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen vollständige Daten aufwiesen). Die MMRM-Analyse ist im SAP detailliert beschrieben. Alle Daten der Erhebungszeitpunkte wurden einbezogen und zusammengefasst.</p> <p>In einem separaten PRO SAP wurden zusätzliche Analysen für den EORTC-QLQ-C30 spezifiziert.</p> <p><b>EQ-5D-5L</b></p> <p>Die Ausfüllrate des EQ-5D-5L wurde bei jeder Studienvisite erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Rücklaufquote (unadjustiert) wurde bei jedem Studienbesuch wie folgt berechnet: Anzahl der Patienten, für die entweder der <i>Utility Index</i> oder der Wert auf der visuellen Analogskala (VAS) berechnet werden konnte (Mindestanforderungen für die Bewertung des Instruments), geteilt durch die Anzahl der Patienten im FAS. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Rücklaufquote (adjustiert) wurde bei jedem Studienbesuch bei allen Patienten mit PRO-Daten unter Bereitstellung folgender Daten berechnet: Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die alle Fragen ausgefüllt haben (d. h. alle 5 Items und VAS)</li> <li>○ Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, für die entweder der <i>Utility Index</i> oder der VAS-Score berechnet werden konnte (Mindestanforderungen für die Bewertung des Instruments)</li> <li>○ Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit mindestens einer ausgefüllten EQ-5D-5L-Frage oder VAS</li> </ul> </li> </ul> <p>Die unadjustierten und adjustierten Rücklaufquoten sollten für jeden Behandlungsarm auch grafisch mittels eines Liniendiagramms dargestellt werden.</p> <p>Die deskriptiven Merkmale des EQ-5D-5L wurden von der <i>Baseline</i>-Bewertung bis zu den letzten verfügbaren Daten zusammengefasst. Für jede Dimension wurden die Häufigkeit und der Prozentsatz der berichteten Probleme für jede Stufe angegeben. Detaillierte <i>Scoring</i>-Anweisungen für diese Dimensionen sind im SAP enthalten. Alle Daten der Erhebungszeitpunkte wurden einbezogen und zusammengefasst. Die EQ-5D-5L-VAS-Scores wurden nach Behandlungsarm bei jeder Visite unter Verwendung der deskriptiven Statistik (Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum)</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>zusammengefasst. In einem separaten PRO SAP wurden zusätzliche Analysen für EQ-5D-5L festgelegt.</p> <p><b><u>Analysen der exploratorischen Endpunkte</u></b></p> <p><b>PFS2</b> Die Verteilung des PFS2 wurde basierend auf dem FAS für jeden Behandlungsarm mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen Arm A und Arm B mit dem stratifizierten log-rank Test verglichen, stratifiziert nach ECOG PS (0 vs. 1), Region Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige) und Lebermetastasen (Ja vs. Nein) pro IRT. Zusätzlich wurde das stratifizierte Cox-Proportional-Hazards-Modell verwendet, um die HR und das entsprechende 95%-KI zu schätzen.</p> <p><b><u>Sicherheitsanalysen</u></b></p> <p><b>Unerwünschte Ereignisse</b> Alle während der Behandlung und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienbehandlung aufgezeichneten UE, wurden zusammengefasst. UEs wurden nach MedDRA Version 23.0 kodiert, nach SOC und PT aufgeführt und anhand NCI-CTCAE Version 4.03 klassifiziert. Die obigen Informationen wurden in einer Gesamttabelle und nach Behandlungsarmen zusammengefasst. Die Anzahl der UE (<i>Treatment-emergent adverse events, TEAE</i>) (alle UE, die mehrere Ereignisse desselben PT mit denselben oder unterschiedlichen NCI-CTCAE-Grade umfassen können) und die Anzahl der nach Patientenjahr bereinigten Ereignisse (P-Y; definiert als die Gesamtdauer der Exposition in Jahren) wurden ebenfalls tabellarisch dargestellt. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit UE, klassifiziert nach SOC und PT, werden nach Behandlungsarm und insgesamt zusammengefasst. Im SAP wurden bestimmte UE-Kategorien spezifiziert. In den UE-Tabellen wurde die Anzahl der Patienten der Anzahl der UEs gegenübergestellt. Wenn bei einem Patienten ein bestimmtes SUE mehr als einmal auftrat, wurde der Patient nur einmal für diese SUE gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein SUE erlitt, das mit demselben PT kodiert wurde, wurde der Patient nur einmal für dieses PT gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein SUE innerhalb einer SOC hatte, wurde der Patient nur einmal in dieser SOC gezählt. UE und die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit UE nach SOC/PT, werden auch nach NCI-CTCAE-Schweregrad und nach dem Zusammenhang mit der Studienmedikation dargestellt. Bei Veränderung eines UE im Schweregrad oder im Verhältnis zur Studienmedikation sollte der Patient nur einmal mit dem höchsten Schweregrad und dem höchsten Grad des Zusammenhangs gezählt werden, das UE sollte jedoch in jeder</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen												
		<p>Kategorie dargestellt werden, in der es klassifiziert wurde. Hatte ein Patient mehr als einmal ein Ereignis mit fehlendem Schweregrad und mit nicht fehlendem Schweregrad, so war der Patient mit dem höchsten nicht fehlenden Grad zu zählen. Wenn ein Patient mehr als einmal ein Ereignis mit fehlendem Zusammenhang und mit nicht-fehlendem Zusammenhang hatte, dann war der Patient als Zusammenhang = Ja zu zählen. Medikamentenbedingte UE sollten in ähnlicher Weise nur nach Schweregrad dargestellt werden.</p> <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit UEs von besonderem Interesse (UEBI) wie IRR, Augenerkrankungen, Hautreaktionen, Hyperglykämie und periphere Neuropathie wurden nach Behandlungsarm und insgesamt zusammengefasst und nach sponsor-spezifischer Abfrage (SSQ)/angepasster medizinischer Abfrage (CMQ) oder Standard-MedDRA-Abfrage (SMQ) und PT klassifiziert. Alle UE, Todesfälle, SUE und Abbrüche aufgrund von UE wurden aufgelistet.</p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten ausgewählter UEBI wurde entsprechend analysiert. Die Zeit bis zum Auftreten eines spezifischen UEBI wurde berechnet als Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Beginn des ersten UE, das die jeweiligen Suchkriterien erfüllte. Bei der Analyse der Zeit bis zum Auftreten von UEs eines bestimmten Grades (z. B. Grad 3 oder höher) wurden Ereignisse, die sich gegenüber einem früheren höheren Grad verbessert hatten, nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten wurde auf Patientenebene zusammengefasst.</p>												
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die Konsistenz des Behandlungseffekts über verschiedene Subgruppen hinweg wurde für das OS, PFS1 und ORR (mit einem nominalen 95%-KI) evaluiert und innerhalb jeder Kategorie der im SAP dargestellten Klassifizierungsvariablen dargestellt.</p> <p>Eine Subgruppenanalyse wurde möglicherweise nicht durchgeführt, wenn die Anzahl der Patienten in der Subgruppe in jeder Behandlungsgruppe nicht ausreichend groß war (z. B. &lt; 5 %). Im Falle einer Subgruppenvariable mit mehr als zwei Merkmalen wurde möglicherweise ein Pooling in Betracht gezogen, wenn innerhalb des Merkmals keine ausreichende Stichprobengröße vorhanden war.</p> <table border="1" data-bbox="699 1713 1385 1955"> <thead> <tr> <th data-bbox="699 1713 1042 1749">Subgruppe</th> <th data-bbox="1042 1713 1385 1749">Merkmal</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="699 1749 1042 1785">Alter</td> <td data-bbox="1042 1749 1385 1785">&lt; 65 vs. ≥ 65; &lt; 75 vs. ≥ 75</td> </tr> <tr> <td data-bbox="699 1785 1042 1821">Geschlecht</td> <td data-bbox="1042 1785 1385 1821">weiblich vs. männlich</td> </tr> <tr> <td data-bbox="699 1821 1042 1888">Region</td> <td data-bbox="1042 1821 1385 1888">Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige</td> </tr> <tr> <td data-bbox="699 1888 1042 1924">ECOG PS</td> <td data-bbox="1042 1888 1385 1924">0 vs. 1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="699 1924 1042 1955">Lebermetastasen</td> <td data-bbox="1042 1924 1385 1955">ja vs. nein</td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppe	Merkmal	Alter	< 65 vs. ≥ 65; < 75 vs. ≥ 75	Geschlecht	weiblich vs. männlich	Region	Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige	ECOG PS	0 vs. 1	Lebermetastasen	ja vs. nein
Subgruppe	Merkmal													
Alter	< 65 vs. ≥ 65; < 75 vs. ≥ 75													
Geschlecht	weiblich vs. männlich													
Region	Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. Sonstige													
ECOG PS	0 vs. 1													
Lebermetastasen	ja vs. nein													

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen	
		Vorherig gewählte Therapie des Prüfarztes	Paclitaxel vs. Docetaxel vs. Vinflunin
		Primäre Tumorlokalisation	oberer Trakt (Nierenbecken oder Harnleiter) vs. Blase / Sonstiges (einschließlich Harnröhre, Blase und andere)
		Vorhergehende Anzahl an Behandlungslinien mit systemischen Therapien	1–2 vs. $\geq 3$
		Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitoren-Behandlung	Responder vs. non-Responder
<b>Ergebnisse</b>			
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)		
<b>13a</b>	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 608 Patienten randomisiert, welche im Verhältnis: 1:1 auf die beiden Behandlungsgruppen aufgeteilt wurden.  a) Randomisiert (FAS): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfortumab Vedotin: 301</li> <li>• Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin): 307</li> </ul> b) Patienten, die die Studienmedikation erhalten haben (SAF): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfortumab Vedotin: 296</li> <li>• Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin): 291</li> </ul> c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (FAS): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfortumab Vedotin: 301</li> <li>• Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin): 307</li> </ul>	
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Patientenfluss Abbildung 495 und Abbildung 496	
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung		
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der Studienstart ist auf den 27. Juni 2018 datiert. Zwischen dem 27. Juni 2018 und dem 15. Juli 2020 (Datenschnitt) gaben insgesamt 745 Patienten ihre Einwilligung zur Studienteilnahme ab. Die Randomisierung in die Studie fand zwischen dem 02. Juli 2018 und dem 17. Januar 2020 statt. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 608 Patienten in die Studie randomisiert. Die	

Itema	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>im Studienbericht enthaltenen Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 15. Juli 2020. Weiterhin fand zum 30.07.2021 die ursprünglich geplante finale OS-Analyse auf Anfrage der Schweizer Zulassungsbehörde Swissmedic statt. Die Daten wurden ebenfalls im Zulassungsverfahren bei der EMA eingereicht.</p> <p><b><u>Beschreibung der Schlüsseldaten</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienstart: 27.06.2018</li> <li>• 1. Datenschnitt: 15.07.2020</li> <li>• 2. Datenschnitt: 30.07.2021</li> <li>• Randomisierung des ersten Patienten: 02.07.2018</li> <li>• Randomisierung des letzten Patienten: 17.01.2020</li> </ul>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch laufend.
<p><b>a: nach CONSORT 2010.</b>  Quelle: (10, 25)  Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

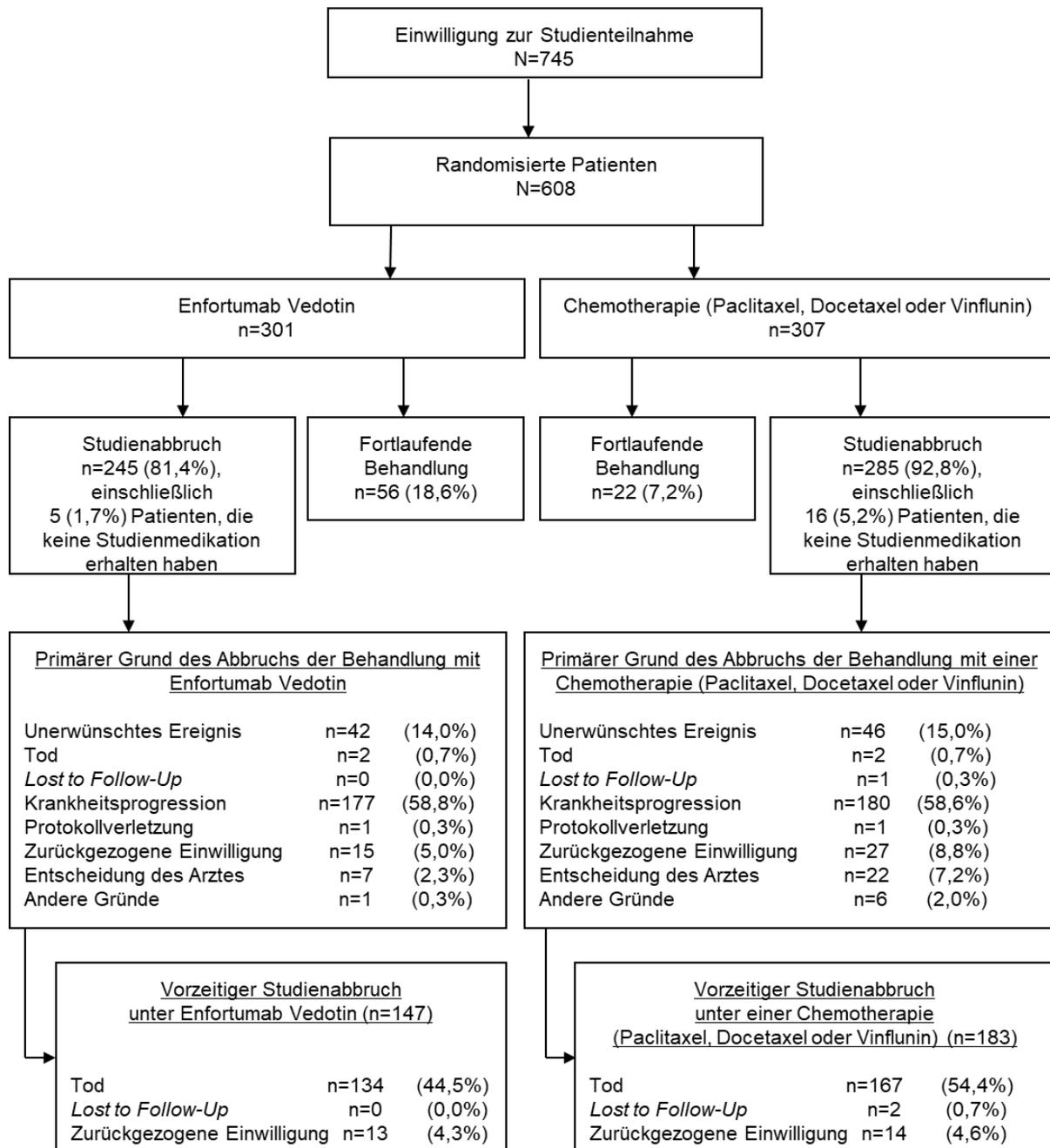


Abbildung 495: Flussdiagramm des Patientenflusses des FAS für die Studie EV-301 auf Basis der Studienpopulation – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

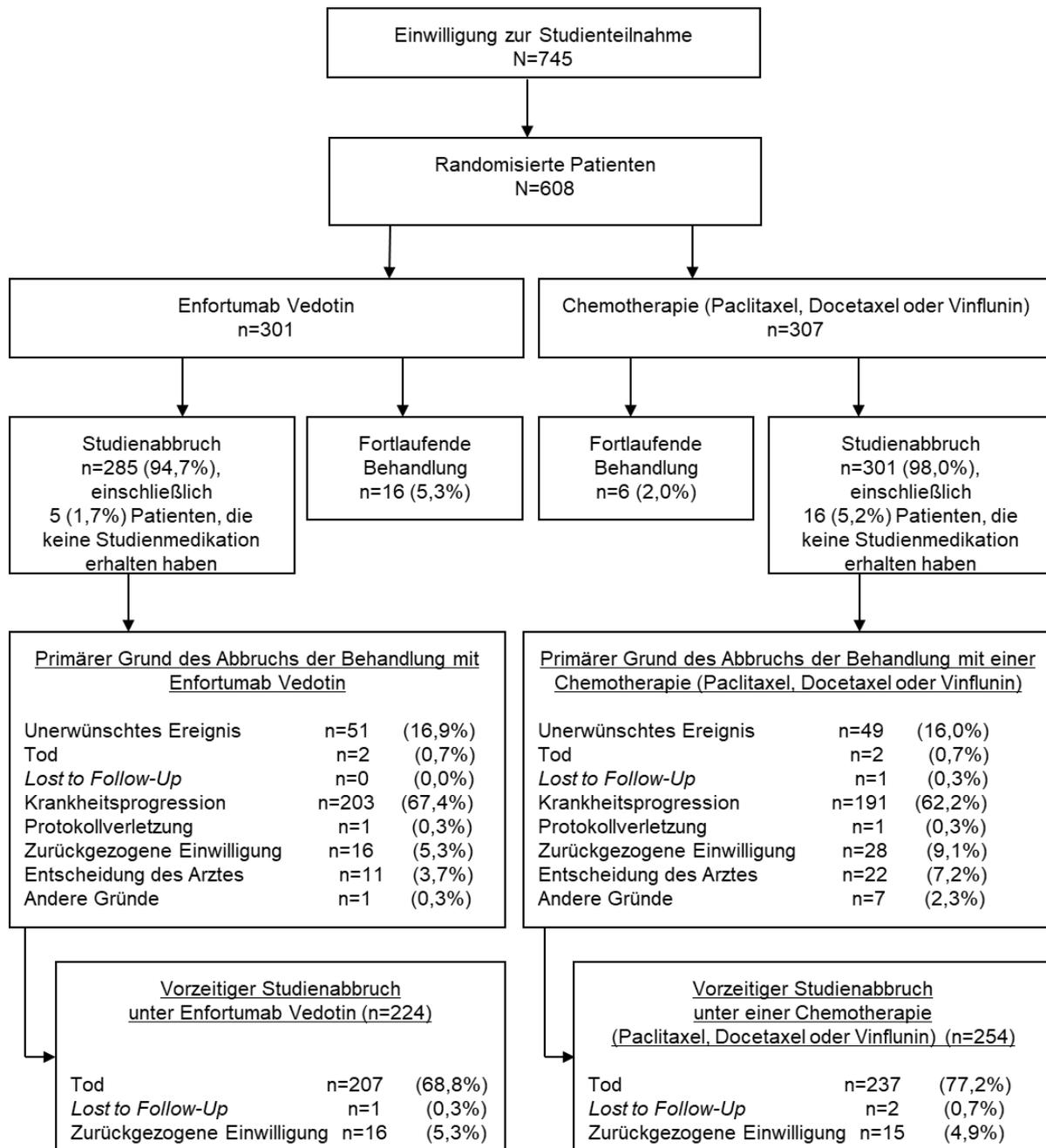


Abbildung 496: Flussdiagramm des Patientenflusses des FAS für die Studie EV-301 auf Basis der Studienpopulation – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-203 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EV-301

**Studie: EV-301**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht EV-301: 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)	A
Studienprotokoll EV-301: 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) – Version 4.0	B

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Es handelt sich um eine multinationale, randomisierte, Open-Label, aktiv-kontrollierte, Phase-III-Studie (A, B)

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

- ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung basierte auf einem IRT-System in einem Verhältnis von 1:1 auf die beiden Behandlungsarme Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie. (A, B)

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In der Studie EV 301 fand die Randomisierung der Patienten auf die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 nach erfolgter Screening-Periode statt. Die Studienteilnehmer wurden durch ein IRT erfasst. Die Behandlung wurde daraufhin zufällig auf den Enfortumab Vedotin-Arm oder eine Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin) durch das IRT System zugeordnet und die Verdeckung der Gruppenzuteilung folglich gewährleistet. (A, B)

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie EV-301 handelt es sich um eine Open-Label Studie, in der weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren. (A, B)

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie EV-301 handelt es sich um eine Open-Label Studie, in der weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren. (A, B)

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie EV-301 handelt es sich um eine *Open-Label* Studie, in der weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse zu minimieren, wurde der Zugriff auf die Daten unter Berücksichtigung der Behandlungszuordnung eingeschränkt und dokumentiert. Die Interimsanalyse wurde durch ein *Independent Data Analysis Center* (IDAC) durchgeführt und die Ergebnisse der Analyse wurden durch das IDMC überprüft.

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

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität – Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie EV-301 handelt es sich um eine Open-Label Studie, in der weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren. (A, B)

---

**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:

---

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde anhand des FAS ausgewertet, welches der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem zählt das „Gesamtüberleben“ aufgrund seiner objektiven Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, welcher ohne subjektive Beeinflussung durch die Patienten oder Prüfarzte erhoben werden kann. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ wurde daher insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B)

---

**Endpunkt: Morbidität – Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie EV-301 handelt es sich um eine Open-Label Studie, in der weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren. (A, B)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ wurde anhand des FAS ausgewertet, welches der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Beurteilung einer radiologischen Progression liegen klar definierte Kriterien nach RECIST Version 1.1 vor, weshalb nicht von einer potenziellen Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns ausgegangen werden kann. Diese Einstufung ist im Einklang mit der Bewertungspraxis des IQWiG, welches zu der Schlussfolgerung kommt, dass die fehlende Verblindung keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten besitzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ wurde daher insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B)

---

**Endpunkt: Morbidität – Progressionsfreies Überleben 2****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie EV-301 handelt es sich um eine Open-Label Studie, in der weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren. (A, B)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)“ wurde anhand des FAS ausgewertet, welches der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Beurteilung einer radiologischen Progression liegen klar definierte Kriterien nach RECIST Version 1.1 vor, weshalb nicht von einer potenziellen Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns ausgegangen werden kann. Auch der Behandlungswechsel im Falle eines Fehlens an Informationen zur Krankheitsprogression ist objektiv bestimmbar. Diese Einstufung ist im Einklang mit der Bewertungspraxis des IQWiG, welches zu der Schlussfolgerung kommt, dass die fehlende Verblindung keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten besitzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)“ wurde daher insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B)

---

**Endpunkt: Morbidität – Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie EV-301 handelt es sich um eine Open-Label Studie, in der weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren. (A, B)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Ansprechen“ wurde anhand des RES ausgewertet, welches alle Patienten des FAS beinhaltete, die zu Studienbeginn eine messbare Erkrankung (gemäß RECIST Version 1.1) nach Einschätzung des Prüfarztes aufwiesen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Beurteilung einer radiologischen Progression liegen klar definierte Kriterien nach RECIST Version 1.1 vor, weshalb nicht von einer potenziellen Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns ausgegangen werden kann. Diese Einstufung ist im Einklang mit der Bewertungspraxis des IQWiG, welches zu der Schlussfolgerung kommt, dass die fehlende Verblindung keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten besitzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Ansprechen“ wurde daher insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B)

---

**Endpunkt: Morbidität – Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie EV-301 handelt es sich um eine Open-Label Studie, in der weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren. (A, B)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde anhand des FAS ausgewertet, welches der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde aufgrund der subjektiven Bewertung des jeweiligen Patienten und der Kenntnis der Studienmedikation insgesamt mit hoch bewertet. (A, B)

---

**Endpunkt: Morbidität – EQ-5D VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie EV-301 handelt es sich um eine Open-Label Studie, in der weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren. (A, B)

---

**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:

---

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde anhand des FAS ausgewertet, welches der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde aufgrund der subjektiven Bewertung des jeweiligen Patienten und der Kenntnis der Studienmedikation insgesamt mit hoch bewertet. (A, B)

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie EV-301 handelt es sich um eine Open-Label Studie, in der weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren. (A, B)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde anhand des FAS ausgewertet, welches der ITT-Population entspricht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde aufgrund der subjektiven Bewertung des jeweiligen Patienten und der Kenntnis der Studienmedikation insgesamt mit hoch bewertet. (A, B)

---

**Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie EV-301 handelt es sich um eine Open-Label Studie, in der weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren. (A, B)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand des SAF ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Ein möglicher Einfluss der Kenntnis der Studienmedikation auf das Verzerrungspotenzial wird als untergeordnet angesehen, da die Klassifizierung, insbesondere der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, anhand von klar definierten Kriterien erfolgt. Die fehlende Verblindung hat demnach keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B)

---

**Endpunkt: Sicherheit – Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie EV-301 handelt es sich um eine Open-Label Studie, in der weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren. (A, B)

---

**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:

---

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand des SAF ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Ein möglicher Einfluss der Kenntnis der Studienmedikation auf das Verzerrungspotenzial wird als untergeordnet angesehen, da die Klassifizierung, insbesondere der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, anhand von klar definierten Kriterien erfolgt. Die fehlende Verblindung hat demnach keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B)

---

**Endpunkt: Sicherheit – Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie EV-301 handelt es sich um eine Open-Label Studie, in der weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren. (A, B)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand des SAF ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Ein möglicher Einfluss der Kenntnis der Studienmedikation auf das Verzerrungspotenzial wird als untergeordnet angesehen, da die Klassifizierung, insbesondere der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, anhand von klar definierten Kriterien erfolgt. Die fehlende Verblindung hat demnach keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B)

---

**Endpunkt: Sicherheit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie EV-301 handelt es sich um eine Open-Label Studie, in der weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren. (A, B)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand des SAF ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Ein möglicher Einfluss der Kenntnis der Studienmedikation auf das Verzerrungspotenzial wird als untergeordnet angesehen, da die Klassifizierung, insbesondere der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, anhand von klar definierten Kriterien erfolgt. Die fehlende Verblindung hat demnach keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B)

---

**Endpunkt: Sicherheit – Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie EV-301 handelt es sich um eine Open-Label Studie, in der weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren. (A, B)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde anhand des SAF ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Ein möglicher Einfluss der Kenntnis der Studienmedikation auf das Verzerrungspotenzial wird als untergeordnet angesehen, da die Klassifizierung, insbesondere der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, anhand von klar definierten Kriterien erfolgt. Die fehlende Verblindung hat demnach keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde daher insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B)

---

**Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie EV-301 handelt es sich um eine Open-Label Studie, in der weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren. (A, B)

---

**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:

---

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ wurde anhand des SAF ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Ein möglicher Einfluss der Kenntnis der Studienmedikation auf das Verzerrungspotenzial wird als untergeordnet angesehen, da die Klassifizierung, insbesondere der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, anhand von klar definierten Kriterien erfolgt. Die fehlende Verblindung hat demnach keine Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial von objektiv erhobenen Endpunkten. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ wurde daher insgesamt als niedrig eingestuft. (A, B)

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---