# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Enfortumab Vedotin (PADCEV™)*

Astellas Pharma GmbH

**Anhang 4-G3**

*Vinflunin-Teilpopulation*

Stand: 24.05.2022

# Inhaltsverzeichnis

**Seite**

**Tabellenverzeichnis ..... 5**
**Abbildungsverzeichnis ..... 15**
**Abkürzungsverzeichnis ..... 31**
**1 Darstellung der Ergebnisse zur Vinflunin-Teilpopulation ..... 33**
1.1 Hintergrund ..... 33
1.2 Demographische Charakteristika ..... 34
1.3 Patientenfluss und Beobachtungsdauern ..... 39
1.4 Auswertungen der Endpunkte ..... 47
1.5 Ergebnisse ..... 50
1.5.1 Endpunktkategorie „Mortalität“ – RCT ..... 51
1.5.1.1 Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – RCT ..... 51
1.5.1.1.1 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 ..... 51
1.5.1.1.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$) ..... 53
1.5.1.1.3 Netzwerk-Meta-Analyse ..... 55
1.5.2 Endpunktkategorie „Morbidität“ – RCT ..... 58
1.5.2.1 Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ – RCT ..... 58
1.5.2.1.1 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 ..... 58
1.5.2.1.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$) ..... 62
1.5.2.2 Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)“ – RCT ..... 65
1.5.2.2.1 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 ..... 65
1.5.2.2.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$) ..... 68
1.5.2.3 Endpunkt „Ansprechen“ – RCT ..... 69
1.5.2.3.1 Ergebnisse zu den Ereigniszeit- und binären Analysen der Studie EV-301 ..... 69
1.5.2.3.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeit- und binären Analysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$) ..... 72
1.5.2.4 Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT ..... 74
1.5.2.4.1 Rücklaufquote zum EORTC QLQ-C30 ..... 74
1.5.2.4.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeit- und MMRM-Analysen der Studie EV-301 ..... 76
1.5.2.4.3 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$) ..... 90
1.5.2.5 Endpunkt „EQ-5D VAS“ – RCT ..... 91
1.5.2.5.1 Rücklaufquote zur EQ-5D VAS ..... 91
1.5.2.5.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeit- und MMRM-Analysen der Studie EV-301 ..... 93
1.5.2.5.3 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$) ..... 97
1.5.3 Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT ..... 98

1.5.3.1 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT ..... 98
1.5.3.1.1 Ergebnisse zu den Ereigniszeit- und MMRM-Analysen der Studie EV-301 ..... 98
1.5.3.1.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$) ..... 107
1.5.4 Endpunktkategorie „Sicherheit“ – RCT ..... 110
1.5.4.1 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT ..... 110
1.5.4.1.1 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 ..... 110
1.5.4.1.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$) ..... 119
1.5.4.2 Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ – RCT ..... 128
1.5.4.2.1 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 ..... 128
1.5.4.2.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$) ..... 132
1.5.4.3 Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ – RCT ..... 133
1.5.4.3.1 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 ..... 133
1.5.4.3.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$) ..... 140
1.5.4.4 Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ – RCT ..... 145
1.5.4.4.1 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 ..... 145
1.5.4.4.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$) ..... 150
1.5.4.5 Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ – RCT ..... 152
1.5.4.5.1 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 ..... 152
1.5.4.5.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$) ..... 158
1.5.4.6 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ – RCT ..... 159
1.5.4.6.1 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 ..... 159
1.5.4.6.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$) ..... 186
1.5.4.7 Zusammenfassung zur Sicherheit ..... 189
1.5.5 Fazit ..... 192
1.5.6 Subgruppenanalysen – RCT ..... 212
1.5.6.1 Interaktions-p-Werte – RCT ..... 215
1.5.6.2 Subgruppenanalysen zur „Mortalität“ – RCT ..... 234
1.5.6.2.1 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – RCT 234
1.5.6.3 Subgruppenanalysen zur „Morbidität“ – RCT ..... 236
1.5.6.3.1 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 1 (PFS1)“ – RCT ..... 236
1.5.6.3.2 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 2 (PFS2)“ – RCT ..... 240
1.5.6.3.3 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Krankheitskontrollrate (DCR)“ – RCT ..... 243

1.5.6.3.4 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT ..... 244
1.5.6.3.4.1 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Fatigue“ – RCT ..... 244
1.5.6.3.4.2 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schmerz“ – RCT ..... 249
1.5.6.3.4.3 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Atemnot“ für die Studienpopulation – RCT 252
1.5.6.3.4.4 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit“ für die Studienpopulation – RCT ..... 257
1.5.6.3.4.5 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust“ – RCT ..... 264
1.5.6.3.4.6 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Obstipation“ – RCT ..... 266
1.5.6.3.4.7 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten“ für die Studienpopulation – RCT ..... 268
1.5.6.3.4.8 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „EQ-5D VAS“ – RCT ..... 275
1.5.6.4 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLC-C30“ – RCT ..... 279
1.5.6.4.1 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLC-C30 – Körperliche Funktion“ – RCT ..... 279
1.5.6.4.2 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLC-C30 – Rollenfunktion“ für die Studienpopulation – RCT ..... 284
1.5.6.4.3 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLC-C30 – Emotionale Funktion“ – RCT ..... 287
1.5.6.4.4 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLC-C30 – Kognitive Funktion“ – RCT ..... 292
1.5.6.4.5 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLC-C30 – Soziale Funktion“ – RCT ..... 298
1.5.6.5 Subgruppenanalysen zur „Sicherheit“ – RCT ..... 303
1.5.6.5.1 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse einschließlich SOC und PT“ – RCT ..... 303
1.5.6.5.2 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE“ – RCT ..... 319
1.5.6.5.3 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE einschließlich SOC und PT“ – RCT ..... 325
1.5.6.5.4 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „SUE einschließlich SOC und PT“ – RCT ..... 341
1.5.6.5.5 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ – RCT ..... 349

1.5.6.5.6 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ – RCT ..... 353
1.5.6.5.7 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE von besonderem Interesse“ – RCT ..... 359
1.5.6.6 Fazit zu den Subgruppenanalysen – RCT ..... 365
1.6 Referenzliste ..... 366

## Tabellenverzeichnis

**Seite**

Tabelle 1-1: Anzahl an Patienten je Auswertungspopulation ..... 34
Tabelle 1-2: Charakterisierung der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 35
Tabelle 1-3: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie EV-301 (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 39
Tabelle 1-4: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie EV-301 (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 41
Tabelle 1-5: Behandlungs- und Beobachtungsdauern in der Studie EV-301– 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 43
Tabelle 1-6: Behandlungs- und Beobachtungsdauern in der Studie EV-301– 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 43
Tabelle 4-17: Zusammenfassung der nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie gemäß standardisiertem Medikationsnamen mit mindestens 1 % in einem Behandlungsarm in der Studie EV-301 (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 45
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie gemäß standardisiertem Medikationsnamen mit mindestens 1 % in einem Behandlungsarm in der Studie EV-301 (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 46
Tabelle 1-7: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 50
Tabelle 1-8: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) ..... 51
Tabelle 1-9: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 54
Tabelle 1-10: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 55
Tabelle 1-11: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ auf Basis der NMA zwischen Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin (Frequentistischer und Bayesianischer Ansatz) ..... 57
Tabelle 1-12: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) ..... 58
Tabelle 1-13: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 63
Tabelle 1-14: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1) - Sensitivitätsanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 63

Tabelle 1-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 64

Tabelle 1-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1) – Sensitivitätsanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 64

Tabelle 1-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020..... 65

Tabelle 1-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 68

Tabelle 1-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mRES; Dichotome Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020..... 69

Tabelle 1-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mRES; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020..... 70

Tabelle 1-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitskontrollrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020..... 73

Tabelle 1-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020..... 73

Tabelle 1-23: Rücklaufquote zur Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020..... 75

Tabelle 1-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020..... 76

Tabelle 1-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020..... 83

Tabelle 1-26: Rücklaufquote zum EQ-5D VAS (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020..... 92

Tabelle 1-27: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020..... 93

Tabelle 1-28: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020..... 96

Tabelle 1-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 98

Tabelle 1-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 103

Tabelle 1-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 108

Tabelle 1-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 108

Tabelle 1-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 109

Tabelle 1-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 110

Tabelle 1-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 114

Tabelle 1-36: Ergebnisse für den Endpunkt „UE – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 120

Tabelle 1-37: Ergebnisse für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 120

Tabelle 1-38: Ergebnisse für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 121

Tabelle 1-39: Ergebnisse für den Endpunkt „UE – Fieber (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 121

Tabelle 1-40: Ergebnisse für den Endpunkt „UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 122

Tabelle 1-41: Ergebnisse für den Endpunkt „UE – Hyperglykämie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 122

Tabelle 1-42: Ergebnisse für den Endpunkt „UE – Arthralgie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 123

Tabelle 1-43: Ergebnisse für den Endpunkt „UE – Myalgie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 123

Tabelle 1-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 124

Tabelle 1-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 124

Tabelle 1-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 125

Tabelle 1-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 125

Tabelle 1-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 126

Tabelle 1-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Hyperglykämie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 126

Tabelle 1-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Myalgie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 127

Tabelle 1-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Basis der Vinflunin-Population (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 .. 128

Tabelle 1-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Basis der Vinflunin-Population (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 .. 129

Tabelle 1-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 133

Tabelle 1-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 136

Tabelle 1-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 140

Tabelle 1-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 141

Tabelle 1-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 141

Tabelle 1-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 142

Tabelle 1-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 142

Tabelle 1-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 143

Tabelle 1-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 143

Tabelle 1-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE – Hyperglykämie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 144

Tabelle 1-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 145

Tabelle 1-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 147

Tabelle 1-65: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE – Akute Nierenschädigung (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 151

Tabelle 1-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 152

Tabelle 1-67: Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 153

Tabelle 1-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 155

Tabelle 1-69: Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 155

Tabelle 1-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 159

Tabelle 1-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 160

Tabelle 1-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 165

Tabelle 1-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 166

Tabelle 1-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 170

Tabelle 1-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 171

Tabelle 1-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Basis der Vinflunin-Population (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 176

Tabelle 1-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Basis der Vinflunin-Population (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 177

Tabelle 1-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 180

Tabelle 1-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 181

Tabelle 1-80: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Gesamtrate)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 186

Tabelle 1-81: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Nicht schwer)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 187

Tabelle 1-82: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Gesamtrate)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 187

Tabelle 1-83: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Nicht schwer)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 188

Tabelle 1-84: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Schwer)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 188

Tabelle 1-85: Übersicht zu den UE nach SOC und PT zwischen Enfortumab Vedotin und Vinflunin ..... 190

Tabelle 1-86: Übersicht zu den UE von besonderem Interesse zwischen Enfortumab Vedotin und Vinflunin ..... 191
Tabelle 1-87: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Anhebungsregel zum 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 193
Tabelle 1-88: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Anhebungsregel zum 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 203
Tabelle 1-89: A priori definierte Subgruppenanalysen in der Studie EV-301 ..... 212
Tabelle 1-90: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ..... 213
Tabelle 1-91: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie EV-301 – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 215
Tabelle 1-92: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie EV-301 – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 226
Tabelle 1-93: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 234
Tabelle 1-94: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 236
Tabelle 1-95: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 238
Tabelle 1-96: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 240
Tabelle 1-97: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Krankheitskontrollrate (DCR)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mRES; Dichotome Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 243
Tabelle 1-98: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 244
Tabelle 1-99: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Fatigue“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 246
Tabelle 1-100: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schmerz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 249
Tabelle 1-101: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Atemnot (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 252

Tabelle 1-102: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Atemnot“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 254

Tabelle 1-103: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 257

Tabelle 1-104: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 259

Tabelle 1-105: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 264

Tabelle 1-106: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Obstipation (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 266

Tabelle 1-107: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 268

Tabelle 1-108: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ... 270

Tabelle 1-109: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 275

Tabelle 1-110: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 277

Tabelle 1-111: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 279

Tabelle 1-112: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Körperliche Funktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 281

Tabelle 1-113: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 284

Tabelle 1-114: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 287

Tabelle 1-115: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Emotionale Funktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 289

Tabelle 1-116: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 292

Tabelle 1-117: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Kognitive Funktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 295

Tabelle 1-118: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Soziale Funktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 298

Tabelle 1-119: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 303

Tabelle 1-120: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 306

Tabelle 1-121: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 311

Tabelle 1-122: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 314

Tabelle 1-123: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Alopezie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 317

Tabelle 1-124: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 319

Tabelle 1-125: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 325

Tabelle 1-126: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 333

Tabelle 1-127: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 337

Tabelle 1-128: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)“ in RCT mit

dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 339

Tabelle 1-129: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „SUE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 341

Tabelle 1-130: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „SUE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 345

Tabelle 1-131: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 349

Tabelle 1-132: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 351

Tabelle 1-133: 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 ..... 353

Tabelle 1-134: 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 ..... 356

Tabelle 1-135: 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 ..... 359

Tabelle 1-136: 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 ..... 362

**Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Abbildung 1: Flussdiagramm des Patientenflusses des FAS für die Studie EV-301 auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 40

Abbildung 2: Flussdiagramm des Patientenflusses des FAS für die Studie EV-301 auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 42

Abbildung 3: Hierarchische Testprozedur zur Anhebungsregel ..... 49

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 52

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 53

Abbildung 6: Netzwerk des direkten und indirekten Vergleichs zwischen Enfortumab Vedotin und Vinflunin ..... 56

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 59

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1 (Sensitivitätsanalyse)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 60

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1 – Einzelkomponente: radiologische Krankheitsprogression“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 60

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1“ (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 61

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1 (Sensitivitätsanalyse)“ (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 61

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1 – Einzelkomponente: radiologische Krankheitsprogression“ (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 62

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 66

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2 – Einzelkomponente: radiologische Progression“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 67

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2 – Einzelkomponente: Sonstige PFS2-Ereignisse“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 67

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (ORR)“ (mRES) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 71

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ (mRES) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 71

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Krankheitskontrolle (DCR)“ (mRES) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 72

Abbildung 19:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 78

Abbildung 20:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 79
Abbildung 21:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schmerz (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 79
Abbildung 22:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Atemnot (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 80
Abbildung 23:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 80
Abbildung 24:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 81
Abbildung 25:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Obstipation (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 81
Abbildung 26:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 82
Abbildung 27:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 82
Abbildung 28: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Fatigue“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 85
Abbildung 29: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Übelkeit und Erbrechen“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 86
Abbildung 30: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Schmerz“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 86
Abbildung 31: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Atemnot“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 87
Abbildung 32: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 87
Abbildung 33: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Appetitverlust“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 88
Abbildung 34: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Obstipation“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 88
Abbildung 35: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Diarrhö“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 89
Abbildung 36: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 89
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 94
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 94
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 mm)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 95

Abbildung 40: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 97
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 100
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 100
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 101
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 101
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 102
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Soziale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 102
Abbildung 47: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Globaler Gesundheitsstatus“ – Vinflunin-Population (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 104
Abbildung 48: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Körperliche Funktion“ – Vinflunin-Population (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 105
Abbildung 49: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Rollenfunktion“ – Vinflunin-Population (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 105
Abbildung 50: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Emotionale Funktion“ – Vinflunin-Population (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 106
Abbildung 51: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Kognitive Funktion“ – Vinflunin-Population (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 106
Abbildung 52: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Soziale Funktion“ – Vinflunin-Population (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 107
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 117
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 117
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 118
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 118
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 130
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 130
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 131

Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 131
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 138
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 138
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 139
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 139
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 148
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 149
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 149
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 150
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 157
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 158
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Gesamt)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 161
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Nicht schwer)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 161
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Schwer)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 162
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Schwerwiegend)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 162
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Gesamt)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 163

Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Nicht schwer)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 163
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Schwer)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 164
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Schwerwiegend)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 164
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Gesamt)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 167
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Nicht schwer)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 167
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Schwerwiegend)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 168
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Gesamt)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 168
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Nicht schwer)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 169
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Schwerwiegend)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 169
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Gesamt)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 172
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Nicht schwer)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 172
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Schwer)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 173
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Schwerwiegend)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 173
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Gesamt)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 174

Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Nicht schwer)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 174
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Schwer)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 175
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Schwerwiegend)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 175
Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Gesamt)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 178
Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Nicht schwer)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 178
Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Gesamt)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 179
Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Nicht schwer)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 179
Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Gesamt)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 182
Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Nicht schwer)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 182
Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Schwer)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 183
Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Schwerwiegend)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 183
Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Gesamt)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 184
Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Nicht schwer)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 184
Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Schwer)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 185

Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Schwerwiegend)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 185
Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisation (oberer Trakt)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 235
Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisation (andere)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 235
Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisation (oberer Trakt)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 1 (PFS1)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 237
Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisation (andere)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 1 (PFS1)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 237
Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisation (oberer Trakt)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 1 (PFS1)“ (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 238
Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisation (andere)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 1 (PFS1)“ (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 239
Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 2 (PFS2)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 241
Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 2 (PFS2)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 241
Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 2 (PFS2)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 242
Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 2 (PFS2)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 242
Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 245
Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 245
Abbildung 117: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Alter 2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Fatigue“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 247

Abbildung 118: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Alter 2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Fatigue“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 248
Abbildung 119: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „Schmerz“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 . 250
Abbildung 120: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „Schmerz“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 . 251
Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Atemnot (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 253
Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Atemnot (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 253
Abbildung 123: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Atemnot“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 255
Abbildung 124: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Atemnot“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 256
Abbildung 125: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 258
Abbildung 126: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 258
Abbildung 127: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 260
Abbildung 128: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 261
Abbildung 129: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 262
Abbildung 130: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020..... 263
Abbildung 131: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020..... 265

Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 265

Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Obstipation (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 267

Abbildung 134: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Obstipation (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 267

Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (ja)“ für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 269

Abbildung 136: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (nein)“ für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 269

Abbildung 137: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (ja)“ für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 271

Abbildung 138: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (nein)“ für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 272

Abbildung 139: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Primäre Tumorlokalisation (oberer Trakt)“ für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 273

Abbildung 140: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Primäre Tumorlokalisation (Sonstige)“ für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 274

Abbildung 141: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 276

Abbildung 142: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 276

Abbildung 143: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 278

Abbildung 144: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 278

Abbildung 145: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 280

Abbildung 146: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 280

Abbildung 147: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „Körperliche Funktion“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 282

Abbildung 148: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „Körperliche Funktion“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 283

Abbildung 149: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 285

Abbildung 150: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 285

Abbildung 151: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 286

Abbildung 152: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 286

Abbildung 153: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 288

Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 288

Abbildung 155: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „Emotionale Funktion“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 290

Abbildung 156: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „Emotionale Funktion“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 291

Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 293

Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 293

Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 294

Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 294

Abbildung 161: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 296

Abbildung 162: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 297

Abbildung 163: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „Soziale Funktion“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 299

Abbildung 164: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „Soziale Funktion“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 300

Abbildung 165: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „Soziale Funktion“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 301

Abbildung 166: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „Soziale Funktion“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 302

Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 304

Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 304

Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 305

Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 305

Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 307

Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 307

Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 308

Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 308

Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 309

Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 309
Abbildung 177: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 310
Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 310
Abbildung 179: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 312
Abbildung 180: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 312
Abbildung 181: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (ja)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 313
Abbildung 182: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (nein)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 313
Abbildung 183: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 315
Abbildung 184: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 315
Abbildung 185: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (ja)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 316
Abbildung 186: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (nein)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 316
Abbildung 187: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (ja)“ für den Endpunkt „UE – Alopezie (PT)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 . 317
Abbildung 188: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (nein)“ für den Endpunkt „UE – Alopezie (PT)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 318
Abbildung 189: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 320

Abbildung 190: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 321
Abbildung 191: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 321
Abbildung 192: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 322
Abbildung 193: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 322
Abbildung 194: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 323
Abbildung 195: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 323
Abbildung 196: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 324
Abbildung 197: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 327
Abbildung 198: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 327
Abbildung 199: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 328
Abbildung 200: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 328
Abbildung 201: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (ja)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 329
Abbildung 202: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (nein)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 329
Abbildung 203: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 330
Abbildung 204: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 330
Abbildung 205: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 331

Abbildung 206: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 331
Abbildung 207: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (ja)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 332
Abbildung 208: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (nein)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 332
Abbildung 209: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 334
Abbildung 210: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 334
Abbildung 211: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (ja)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 335
Abbildung 212: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (nein)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 335
Abbildung 213: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 336
Abbildung 214: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 336
Abbildung 215: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 337
Abbildung 216: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 338
Abbildung 217: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 339
Abbildung 218: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 340
Abbildung 219: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „SUE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 342
Abbildung 220: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „SUE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 342
Abbildung 221: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (ja)“ für den Endpunkt „SUE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 343

Abbildung 222: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (nein)“ für den Endpunkt „SUE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 343
Abbildung 223: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 344
Abbildung 224: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 344
Abbildung 225: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „SUE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 346
Abbildung 226: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „SUE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 346
Abbildung 227: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (ja)“ für den Endpunkt „SUE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 347
Abbildung 228: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (nein)“ für den Endpunkt „SUE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 347
Abbildung 229: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 348
Abbildung 230: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 348
Abbildung 231: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 350
Abbildung 232: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 350
Abbildung 233: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 351
Abbildung 234: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 352
Abbildung 235: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 354
Abbildung 236: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 354
Abbildung 237: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 355

Abbildung 238: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 355
Abbildung 239: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 357
Abbildung 240: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 357
Abbildung 241: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 358
Abbildung 242: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 358
Abbildung 243: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 360
Abbildung 244: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „UEBI – Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 360
Abbildung 245: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „UEBI – Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 361
Abbildung 246: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „UEBI – Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 ..... 361
Abbildung 247: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 363
Abbildung 248: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „UEBI – Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 363
Abbildung 249: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „UEBI – Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 364
Abbildung 250: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „UEBI – Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 ..... 364

**Abkürzungsverzeichnis**

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| ARR | Absolute Risikoreduktion |
| ATE | Atezolizumab |
| BMI | *Body-Mass-Index* |
| CONSORT | *Consolidated Standards of Reporting Trials* |
| CPS | *Combined Positive Score* |
| CTCAE | *Common Terminology Criteria for Adverse Events* |
| DCR | Krankheitskontrollrate (*disease control rate*) |
| DOC | Docetaxel |
| 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 | *European Quality of Life Five-Domain* |
| EQ-5D VAS | *European Quality of Life Visual Analogue Scale* |
| EQ-5D-5L | *European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale* |
| EV | Enfortumab Vedotin |
| FAS | *Full-Analysis-Set* |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| HR | *Hazard Ratio* |
| IHC | Immunhistochemie |
| KI | Konfidenzintervall |
| LS-MD | *Least Square Mean Differences* |
| Max | Maximum |
| MedDRA | *Medical Dictionary for Regulatory Activities* |
| mFAS | *modified Full-Analysis-Set* |
| MID | *Minimal Important Difference* |
| Min | Minimum |
| MMRM | *Mixed effect Model Repeat Measurement* |
| mRES | *modified Response-Evaluable-Set* |
| mSAF | *modified Safety-Analysis-Set* |
| n | Anzahl Patienten mit einem Ereignis |

| **Abkürzung** | **Bedeutung** |
|---|---|
| N | Anzahl Patienten in der Auswertung |
| n. d. | Nicht durchgeführt |
| n. e. | Nicht erreicht |
| NMA | Netzwerk-Meta-Analyse |
| nZP | Nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation) |
| OR | *Odds Ratio* |
| ORR | Gesamtansprechrate (*overall response rate*) |
| OS | Gesamtüberleben (o*verall Survival*) |
| PAC | Paclitaxel |
| PD-1 | *Programmed Death Receptor-1* |
| PD-L1 | *Programmed Death Ligand-1* |
| PEM | Pembrolizumab |
| PFS1 | Progressionsfreies Überleben 1 (*progression free survival 1*) |
| PFS2 | Progressionsfreies Überleben 2 (*progression free survival 1*) |
| PT | *Preferred Terms* nach MedDRA |
| RCT | *Randomized Controlled Trial* |
| RES | *Response-Evaluable-Set* |
| RR | Relatives Risiko |
| SAF | *Safety-Analysis-Set* |
| SD | Standardabweichung (*standard deviation*) |
| SE | Standardfehler (*standard error*) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMD | Standardisierte Mittelwertdifferenz (s*tandardized mean difference)* |
| SOC | *System Organ Class* nach MedDRA |
| SUE | Schwerwiegendes UE |
| TAX | Taxane |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| UEBI | Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse |
| VAS | *Visual Analogue Scale* |
| VIN | Vinflunin |
| ZP | Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) |
| ZVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

# 1 Darstellung der Ergebnisse zur Vinflunin-Teilpopulation

## 1.1 Hintergrund

Neben dem im Hauptteil beschriebenen relevanten Vergleich zwischen Enfortumab Vedotin und einer Chemotherapie unter Berücksichtigung von Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin auf Basis der Studienpopulation der Studie EV-301, erfolgt in diesem Anhang eine ergänzende Darstellung der Ergebnisse zur Vinflunin-Teilpopulation, welche der Umsetzung der zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) gemäß Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) entspricht, aber aus Sicht von Astellas die ZVT im Anwendungsgebiet nicht adäquat abbildet (siehe Modul 3A – Abschnitt 3.1).

Für den Vergleich zwischen Enfortumab Vedotin und Vinflunin wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, denen vor der Randomisierung Vinflunin als Chemotherapie gemäß Prüfarzt zugeordnet wurde:

- Enfortumab-Vedotin-Behandlungsarm: Es wurden ausschließlich diejenigen Patienten selektiert, die gemäß Prüfarzt Vinflunin erhalten hätten, sofern sie in den Kontrollarm randomisiert worden wären.

- Kontrollarm: Es wurden ausschließlich diejenigen Patienten im Kontrollarm selektiert, die Vinflunin erhalten haben.

Durch die Zuordnung einer Chemotherapie vor Randomisierung für jeden einzelnen Patienten, bleibt die Randomisierung bei Selektion der Vinflunin-Teilpopulation erhalten.

Die Definitionen der einzelnen Analysesets (*Full-Analysis-Set* [FAS], *Response-Evaluable-Set* [RES] und *Safety-Analysis-Set* [SAF]) können dem Modul 4A entnommen werden. Die Analysepopulationen auf Basis der relevanten Vinflunin-Patienten sind im Vergleich zur Studienpopulation mit dem Zusatz „modified (m)“ (mFAS, mRES und mSAF) abgegrenzt. Die Gegenüberstellung der Anzahl an Patienten in der Studienpopulation und Vinflunin-Teilpopulation je Analyseset (siehe Tabelle 1-1) verdeutlicht, dass die Vinflunin-Teilpopulation lediglich ca. 25 % an der gesamten Studienpopulation ausmacht. Vor dem Hintergrund der kleinen Patientenzahlen ist zu berücksichtigen, dass das primäre Zielkriterium der Studie EV-301 nicht für dieses selektierte Patientenkollektiv *gepowert* ist.

Analog zur Studienpopulation liegen für die Vinflunin-Teilpopulation Ergebnisse zu zwei Datenschnitten vor. Für den 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 liegen Ergebnisse zu allen Endpunkten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit vor. Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 sind für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1) sowie die Sicherheit verfügbar.

Tabelle 1-1: Anzahl an Patienten je Auswertungspopulation

| Analyseset | Enfortumab Vedotin | Vergleichstherapie |
|---|---|---|
| **Studienpopulation** | | |
| FAS | 301 (100,0 %) | 307 (100,0 %) |
| RES | 288 (95,7 %) | 296 (96,4 %) |
| SAF | 296 (98,3 %) | 291 (94,8 %) |
| | | |
| **Vinflunin-Teilpopulation** | | |
| mFAS | 73 (24,3 %) | 78 (25,4 %) |
| mRES | 70 (23,3 %) | 75 (24,4 %) |
| mSAF | 71 (23,6 %) | 75 (24,4 %) |

Abkürzungen: FAS: *Full-Analysis-Set*; mFAS: *modified Full-Analysis-Set*; mRES: *modified Response-Evaluable-Set*; mSAF: *modified Safety-Analysis-Set*; RES: *Response-Evaluable-Set*; SAF: *Safety-Analysis-Set.*

Die Charakterisierung (u. a. nach CONSORT) und die Studienbeschreibung der Studie EV-301 finden sich im Modul 4A. Die zugrundeliegende Methodik sowie die Patientenrelevanz der Endpunkte sind identisch zur Studienpopulation und können ebenfalls dem Modul 4A entnommen werden. Sich ergebende Abweichungen auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation im Vergleich zur Studienpopulationen werden nachfolgend in den entsprechenden Abschnitten (demographische Charakteristika [Abschnitt 1.2], Patientenfluss / Beobachtungsdauern [Abschnitt 1.3], Auswertungen der Endpunkte [Abschnitt 1.4], Ergebnisse [Abschnitt 1.5]) beschrieben und dargelegt.

## 1.2 Demographische Charakteristika

Der Tabelle 1-2 können die Charakteristika der Vinflunin-Teilpopulation entnommen werden, welche für beide Datenschnitte identisch sind. Im Rahmen der Vinflunin-Teilpopulation weisen die beiden Behandlungsarme vereinzelte kleinere Unterschiede auf, die durch die geringeren Patientenzahlen und den damit einhergehenden größeren Schwankungen der Prozentwerte bedingt sein können. Folglich werden beide Behandlungsarme als hinreichend vergleichbar angesehen.

Die Studienteilnehmer beider Behandlungsgruppen waren mit 80,8 % (Enfortumab Vedotin) versus 82,1 % (Vinflunin) überwiegend männlich. Im Median waren die Patienten im Interventionsarm 66,3 Jahre und im Kontrollarm 67,7 Jahre alt. Fast alle Patienten wurden in Studienzentren in Westeuropa eingeschlossen (91,8 % [Enfortumab Vedotin]; 94,9 % [Vinflunin]). Die ethnische Herkunft war in beiden Behandlungsarmen überwiegend Weiß (71,2 % [Enfortumab Vedotin] versus 65,4 % [Vinflunin]). Der größte Anteil an Patienten hatte eine leichte (28,8 % [Enfortumab Vedotin] versus 37,2 % [Vinflunin]) oder moderate (46,6 % [Enfortumab Vedotin] versus 48,7 % [Vinflunin]) Einschränkung der Nierenfunktion.

Mit einem *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) von 1 (65,8 % [Enfortumab Vedotin]; 67,9 % [Vinflunin]) wiesen die Patienten einen guten Gesundheitszustand auf. Bei fast allen Patienten im Interventionsarm (95,9 %) und im Vinflunin-Arm (93,6 %) lag bei Studieneinschluss eine metastasierte Erkrankung vor, der Anteil an Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung bei Studieneinschluss war gering (4,1 % [Enfortumab Vedotin] versus 6,4 % [Vinflunin]). Die Patienten in beiden Behandlungsarmen wiesen überwiegend viszerale Metastasen mit 82,2 % (Enfortumab Vedotin) versus 82,1 % (Vinflunin) auf. Der primäre Krankheitsursprung war sowohl in der Enfortumab Vedotin-Gruppe (76,7 %) als auch in der Vinflunin-Gruppe (71,8 %) in der Blase / Andere (einschließlich Harnröhre, Blase und andere) lokalisiert. Bei einem geringeren Anteil der Patienten befand sich der primäre Krankheitsursprung im Oberen Trakt (23,3 % [Enfortumab Vedotin] vs. 28,2 % [Vinflunin]).

Der Nectin-4 Immunhistochemie-H (IHC-H)-Score im Gewebe lag im Median bei 230 (Enfortumab Vedotin) bzw. 250 (Vinflunin). Bezüglich des *Programmed Death Ligand-1* (PD-L1) IHC *Combined Positive Score* (CPS)-Scores im Gewebe wies die Mehrheit der Patienten einen CPS-Score von < 10 auf (53,4 % [Enfortumab Vedotin] versus 60,3 % [Vinflunin]).

Nahezu alle Patienten in beiden Behandlungsarmen unterzogen sich einer vorherigen Operation gegen die Primärerkrankung (90,4 % im Enfortumab Vedotin-Arm und 97,4 % im Vinflunin-Arm) wobei etwa ein Drittel der Patienten in Interventionsarm (31,5 %) und im Vinflunin-Arm (29,5 %) mit einer vorherigen Bestrahlung therapiert wurden. Etwa drei Viertel der Patienten befand sich zu Studienbeginn in der dritten Therapielinie, davon 75,3 % der Patienten in der Enfortumab Vedotin-Gruppe und 74,4 % in der Vinflunin-Gruppe. Innerhalb der PD-(L)1-Inhibitor-Vortherapie erhielten die Patienten in beiden Behandlungsgruppen ausschließlich entweder *Programmed Death Receptor-1* (PD-1)-Inhibitoren (49,3 % [Enfortumab Vedotin] versus 24,4% [Vinflunin]) oder PD-L1-Inhibitoren (49,3 % [Enfortumab Vedotin] versus 75,6 % [Vergleichstherapie]) und keine Kombination dieser. Zu den häufigsten Therapien gehörte Pembrolizumab mit 38,4 % (Enfortumab Vedotin) bzw. 15,4 % (Vinflunin), gefolgt von Atezolizumab mit 21,9 % (Enfortumab Vedotin) bzw. 30,8 % (Vinflunin). Vorherige platinhaltige Therapien waren mehrheitlich Cisplatin-haltig (56,2 % [Enfortumab Vedotin] versus 57,7 % [Vinflunin]) und bei etwa einem Drittel der Patienten Carboplatin-haltig (31,5 % [Enfortumab Vedotin] versus 30,8 % [Vinflunin]). Die restlichen Patienten erhielten bereits eine Cisplatin- und eine Carboplatin-haltige Vortherapie.

Tabelle 1-2: Charakterisierung der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Patientencharakteristika | Enfortumab Vedotin | Vinflunin |
|---|---|---|
| **Demographische Charakteristika** | | |
| Geschlecht, n (%) | N = 73 | N = 78 |
| Männlich<br>Weiblich | 59 (80,8)<br>14 (19,2) | 64 (82,1)<br>14 (17,9) |

| Patientencharakteristika | Enfortumab Vedotin | Vinflunin |
|---|---|---|
| **Demographische Charakteristika (Fortsetzung)** | | |
| Alter (Jahre) | N = 73 | N = 78 |
| Mittelwert (SD) | 66,3 (10,74) | 67,7 (9,63) |
| Median | 69,0 | 69,0 |
| Minimum | 34,0 | 35,0 |
| Maximum | 85,0 | 83,0 |
| Altersgruppe, n (%) | N = 73 | N = 78 |
| < 65 Jahre | 26 (35,6) | 23 (29,5) |
| ≥ 65 Jahre bis <75 Jahre | 31 (42,5) | 34 (43,6) |
| ≥ 75 Jahre | 16 (21,9) | 21 (26,9) |
| Ethnische Herkunft, n (%) | N = 73 | N = 78 |
| Weiß | 52 (71,2) | 51 (65,4) |
| Schwarz (oder Afroamerikaner) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Asiatisch | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Unbekannt | 20 (27,4) | 27 (34,6) |
| Gewicht (kg) | N = 73 | N = 78 |
| Mittelwert (SD) | 79,13 (13,663) | 76,15 (11,484) |
| Median | 78,0 | 77,50 |
| Minimum | 50,0 | 51,0 |
| Maximum | 116,8 | 104,0 |
| BMI (kg/m$^2$) | N = 73 | N = 78 |
| Mittelwert (SD) | 26,81 (4,04) | 25,97 (3,96) |
| Median | 26,57 | 25,84 |
| Minimum | 17,2 | 16,1 |
| Maximum | 39,5 | 38,3 |
| BMI-Kategorie (kg/m$^2$), n (%) | N = 73 | N = 78 |
| < 18,5 | 2 (2,7) | 1 (1,3) |
| ≥ 18,5 bis <25 | 23 (31,5) | 32 (41,0) |
| ≥ 25 bis <30 | 34 (46,6) | 34 (43,6) |
| ≥ 30 | 14 (19,2) | 11 (14,1) |
| Unbekannt | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Nierenfunktion, n (%) | N = 73 | N = 78 |
| Normal (≥ 90 ml/min) | 15 (20,5) | 11 (14,1) |
| Leicht eingeschränkt (≥ 60-< 90 ml/min) | 21 (28,8) | 29 (37,2) |
| Moderat eingeschränkt (≥ 30-< 60 ml/min) | 34 (46,6) | 38 (48,7) |
| Schwer eingeschränkt (≥ 15-< 30 ml/min) | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Fehlend | 2 (2,7) | 0 (0,0) |
| Region, n (%) | N = 73 | N = 78 |
| Westeuropa | 67 (91,8) | 74 (94,9) |
| Vereinigte Staaten | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Sonstige | 6 (8,2) | 4 (5,1) |
| **Medizinische Vorgeschichte** | | |
| ECOG PS, n (%) | N = 73 | N = 78 |
| Status 0 | 25 (34,2) | 25 (32,1) |
| Status 1 | 48 (65,8) | 53 (67,9) |

| Patientencharakteristika | Enfortumab Vedotin | Vinflunin |
|---|---|---|
| **Medizinische Vorgeschichte (Fortsetzung)** | | |
| Lebermetastasen, n (%) | N = 73 | N = 78 |
| Ja | 27 (37,0) | 28 (35,9) |
| Nein | 46 (63,0) | 50 (64,1) |
| Primärer Krankheitsursprung, n (%) | N = 73 | N = 78 |
| Oberer Trakt | 17 (23,3) | 22 (28,2) |
| Blase/Andere | 56 (76,7) | 56 (71,8) |
| Gegenwärtiges Krankheitsausmaß, n (%) | N = 73 | N = 78 |
| Metastasiert | 70 (95,9) | 73 (93,6) |
| Lokal fortgeschritten | 3 (4,1) | 5 (6,4) |
| Histologietyp bei Erstdiagnose, n (%) | N = 73 | N = 78 |
| Urothelkarzinom/Übergangsepithel | 40 (54,8) | 48 (61,5) |
| Urothelkarzinom gemischt | 23 (31,5) | 18 (23,1) |
| Sonstige | 10 (13,7) | 10 (12,8) |
| Unbekannt | 0 (0,0) | 2 (2,6) |
| Viszerale Metastasen, n (%) | N = 73 | N = 78 |
| Ja | 60 (82,2) | 64 (82,1) |
| Nein | 13 (17,8) | 14 (17,9) |
| Nur Lymphknotenmetastasen, n (%) | N = 73 | N = 78 |
| Ja | 7 (9,6) | 9 (11,5) |
| Nein | 66 (90,4) | 69 (88,5) |
| **Biomarker** | | |
| Nectin-4 IHC-H-Score (Gewebe), 1. Datenschnitt | N = 67 | N = 68 |
| Mittelwert (SD) | 215,9 (83,3) | 222,2 (82,74) |
| Median | 230,0 | 250,0 |
| Minimum | 0,0 | 17,0 |
| Maximum | 300,0 | 300,0 |
| Nectin-4 IHC-H-Score (Gewebe), 2. Datenschnitt | N = 67 | N = 69 |
| Mittelwert (SD) | 215,9 (83,3) | 221,0 (82,72) |
| Median | 230,0 | 250,0 |
| Minimum | 0,0 | 17,0 |
| Maximum | 300,0 | 300,0 |
| Nectin-4 IHC-H-Kategorie (Gewebe), n (%),1. Datenschnitt | N = 73 | N = 78 |
| < 150 | 13 (17,8) | 13 (16,7) |
| ≥ 150 bis ≤ 225 | 19 (26,0) | 15 (19,2) |
| > 225 | 35 (47,9) | 40 (51,3) |
| Fehlend | 6 (8,2) | 10 (12,8) |
| Nectin-4 IHC-H-Kategorie (Gewebe), n (%),2. Datenschnitt | N = 73 | N = 78 |
| < 150 | 13 (17,8) | 14 (18,0) |
| ≥ 150 bis ≤ 225 | 19 (26,0) | 15 (19,2) |
| > 225 | 35 (47,9) | 40 (51,3) |
| Fehlend | 6 (8,2) | 9 (11,5) |

| Patientencharakteristika | Enfortumab Vedotin | Vinflunin |
|---|---|---|
| **Biomarker (Fortsetzung)** | | |
| PD-L1 IHC CPS-Score (Gewebe), n (%) | N = 73 | N = 78 |
| CPS < 10 | 39 (53,4) | 47 (60,3) |
| CPS ≥ 10 | 22 (30,1) | 18 (23,1) |
| Fehlend | 12 (16,4) | 13 (16,7) |
| **Vorherige Prozeduren und systemische Therapien** | | |
| Vorherige Prozeduren für die Primärerkrankung, n (%) | N = 73 | N = 78 |
| Ja | 66 (90,4) | 76 (97,4) |
| Nein | 7 (9,6) | 2 (2,6) |
| Vorherige Operationen / Prozeduren, n (%) (Mehrfachnennung möglich) | N = 73 | N = 76 |
| Radikale Zystektomie | 19 (26,0) | 24 (30,8) |
| Partielle Zystektomie | 4 (5,5) | 3 (3,8) |
| Transurethrale Resektion des Harnblasentumors | 37 (50,7) | 44 (56,4) |
| Nephroureterektomie | 10 (13,7) | 22 (28,2) |
| Sonstiges | 37 (50,7) | 34 (43,6) |
| Vorherige Bestrahlung, n (%) | N = 73 | N = 78 |
| Ja | 23 (31,5) | 23 (29,5) |
| Nein | 50 (68,5) | 55 (70,5) |
| Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%) | N = 73 | N = 78 |
| 1 | 12 (16,4)[a] | 11 (14,1)[a] |
| 2 | 55 (75,3) | 58 (74,4) |
| ≥ 3 | 6 (8,2) | 9 (11,5) |
| Art der vorherigen PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung, n (%) | N = 73 | N = 78 |
| Nivolumab | 8 (11,0) | 7 (9,0) |
| Pembrolizumab | 28 (38,4) | 12 (15,4) |
| Atezolizumab | 16 (21,9) | 24 (30,8) |
| Avelumab | 6 (8,2) | 8 (10,3) |
| Durvalumab | 14 (19,2) | 27 (34,6) |
| Andere | 5 (6,8) | 3 (3,8) |
| PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung, n (%) | N = 73 | N = 78 |
| Nur PD-1-Inhibitoren | 36 (49,3) | 19 (24,4) |
| Nur PD-L1-Inhibitoren | 36 (49,3) | 59 (75,6) |
| PD-1- und PD-L1-Inhibitoren | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Fehlend | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Art der vorherigen platinhaltigen Behandlung, n (%) | N = 73 | N = 78 |
| Nur Cisplatin basiert | 41 (56,2) | 45 (57,7) |
| Nur Carboplatin basiert | 23 (31,5) | 24 (30,8) |
| Cisplatin und Carboplatin basiert | 9 (12,3) | 9 (11,5) |
| Fehlend | 0 (0,0) | 0 (0,0) |

| Patientencharakteristika | Enfortumab Vedotin | Vinflunin |
|---|---|---|
| Quelle: (1, 2)<br>a: Patienten mit nur einer vorherigen Therapielinie erhielten im Rahmen einer klinischen Studie eine Kombinationstherapie aus einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.<br>*Hinweis: Die Angaben / Anteile zu den Patientencharakteristika waren zu beiden Datenschnitten, mit Ausnahme zum Nectin-4-Status, identisch.*<br>Abkürzungen: BMI: *Body-Mass-Index*; CPS: Combined Positive Score; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance* Status; IHC: Immunohistochemie; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; PD-1: *Programmed cell Death*-1; PD-L1: *Programmed cell Death Ligand*-1; SD: Standardabweichung (*standard deviation*). | | |

## 1.3 Patientenfluss und Beobachtungsdauern

*Patientenfluss*

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes am 15. Juli 2020 erhielten noch 16 Patienten im Enfortumab Vedotin-Arm (21,9 %) und 10 Patienten im Vinflunin-Behandlungsarm (12,8 %) die Studienmedikation. In der Interventionsgruppe unter Enfortumab Vedotin brachen insgesamt 57 Patienten (78,1 %) und in der Vinflunin-Gruppe 68 Patienten (87,2 %) die Einnahme der Studienmedikation ab. Der primäre Grund für einen Abbruch der Studienmedikation bestand in beiden Armen im Auftreten einer Krankheitsprogression (50,7 % im Enfortumab Vedotin-Arm bzw. 55,1 % im Vinflunin-Arm; siehe Tabelle 1-3). Ungefähr die Hälfte der Patienten brach auch insgesamt die Studie vorzeitig ab, 32 Patienten (43,8 %) unter Enfortumab Vedotin und 57,7 % (45 Patienten) in der Vinflunin-Gruppe. Hierbei lag der häufigste Grund im Versterben der Patienten (41,1 % unter Enfortumab Vedotin versus 52,6 % unter Vinflunin). Der Patientenfluss kann der Abbildung 1 entnommen werden.

Tabelle 1-3: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie EV-301 (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Studie**<br>**EV-301** | **Enfortumab Vedotin**<br>**(N = 73)**<br>**n (%)** | **Vinflunin**<br>**(N = 78)**<br>**n (%)** |
|---|---|---|
| Behandlungsphase der Studie | | |
| Andauernd | 16 (21,9) | 10 (12,8) |
| Abgebrochen | 57 (78,1) | 68 (87,2) |
| Primärer Grund für den Abbruch der Studienmedikation | | |
| Unerwünschtes Ereignis | 15 (20,5) | 13 (16,7) |
| Tod | 0 (0,0) | 2 (2,6) |
| *Lost to Follow-up* | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Krankheitsprogression | 37 (50,7) | 43 (55,1) |
| Protokollverletzung | 1 (1,4) | 0 (0,0) |

| **Studie**<br>**EV-301** | **Enfortumab Vedotin**<br>**(N = 73)**<br>**n (%)** | **Vinflunin**<br>**(N = 78)**<br>**n (%)** |
|---|---|---|
| Zurückgezogene Einwilligung | 3 (4,1) | 5 (6,4) |
| Entscheidung des Arztes | 1 (1,4) | 2 (2,6) |
| Andere Gründe | 0 (0,0) | 2 (2,6) |
| Vorzeitiger Studienabbruch | 32 (43,8) | 45 (57,7) |
| Tod | 30 (41,1) | 41 (52,6) |
| *Lost to Follow-up* | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Zurückgezogene Einwilligung | 2 (2,7) | 3 (3,8) |

Quelle: (1)
Abkürzungen: n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung

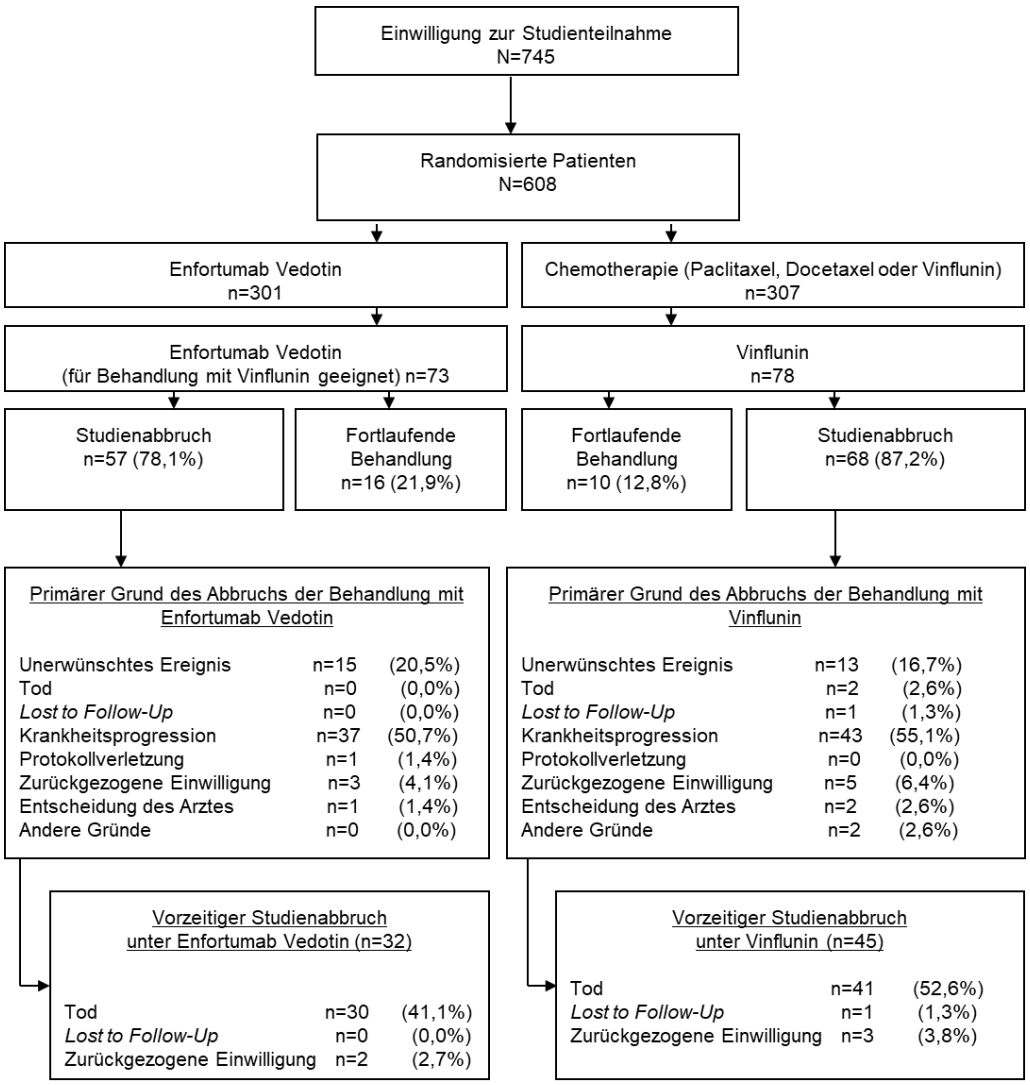



Abbildung 1: Flussdiagramm des Patientenflusses des FAS für die Studie EV-301 auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes am 30. Juli 2021 erhielten noch 4 Patienten im Enfortumab Vedotin-Arm (5,5 %) und 3 Patienten im Vinflunin-Behandlungsarm (3,8 %) die Studienmedikation. In der Interventionsgruppe unter Enfortumab Vedotin brachen insgesamt 69 Patienten (94,5 %) und in der Vinflunin-Gruppe 75 Patienten (96,2 %) die Einnahme der Studienmedikation ab. Der primäre Grund für einen Abbruch der Studienmedikation bestand in beiden Armen im Auftreten einer Krankheitsprogression (61,6 % im Enfortumab Vedotin-Arm bzw. 61,5 % im Vinflunin-Arm; siehe Tabelle 1-3). Die Mehrheit der Patienten brach die Studie vorzeitig ab, 50 Patienten (68,5 %) unter Enfortumab Vedotin und 64 Patienten (82,1 %) in der Vinflunin-Gruppe. Hierbei lag der häufigste Grund im Versterben der Patienten (65,8 % unter Enfortumab Vedotin versus 76,9 % unter Vinflunin). Der Patientenfluss kann der Abbildung 2 entnommen werden.

Tabelle 1-4: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe in der Studie EV-301 (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Studie**<br>**EV-301** | **Enfortumab Vedotin**<br>**(N = 73)**<br>**n (%)** | **Vinflunin**<br>**(N = 78)**<br>**n (%)** |
|---|---|---|
| Behandlungsphase der Studie | | |
| Andauernd | 4 (5,5) | 3 (3,8) |
| Abgebrochen | 69 (94,5) | 75 (96,2) |
| Primärer Grund für den Abbruch der Studienmedikation | | |
| Unerwünschtes Ereignis | 18 (24,7) | 14 (17,9) |
| Tod | 0 (0,0) | 2 (2,6) |
| *Lost to Follow-up* | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Krankheitsprogression | 45 (61,6) | 48 (61,5) |
| Protokollverletzung | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Zurückgezogene Einwilligung | 3 (4,1) | 5 (6,4) |
| Entscheidung des Arztes | 2 (2,7) | 2 (2,6) |
| Andere Gründe | 0 (0,0) | 3 (3,8) |
| Vorzeitiger Studienabbruch | 50 (68,5) | 64 (82,1) |
| Tod | 48 (65,8) | 60 (76,9) |
| *Lost to Follow-up* | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Zurückgezogene Einwilligung | 2 (2,7) | 3 (3,8) |

Quelle: (2)
Abkürzungen: n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung

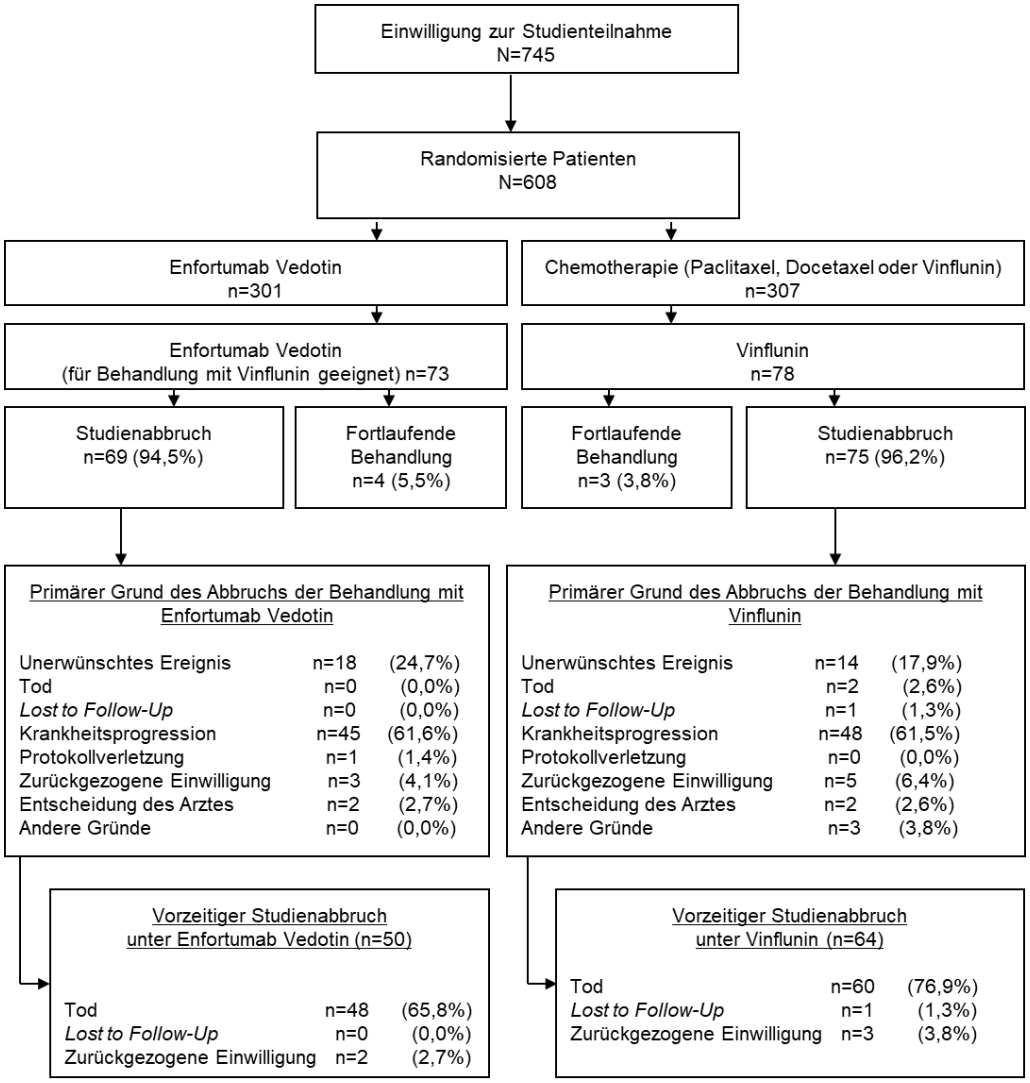



Abbildung 2: Flussdiagramm des Patientenflusses des FAS für die Studie EV-301 auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

*Behandlungs- und Beobachtungsdauern*

Die mediane Behandlungsdauer betrug 165 Tage unter Enfortumab Vedotin und 119 Tage unter Vinflunin (siehe Tabelle 1-5 [1. Datenschnitt] und Tabelle 1-6 [2. Datenschnitt]).

Unter der Behandlung mit Enfortumab Vedotin ergab sich neben einer längeren Behandlungsdauer im Vergleich zu einer Vinflunin-Behandlung auch eine längere Nachbeobachtungszeit hinsichtlich der einzelnen patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 1-5: 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** | **Vinflunin Median Mittelwert (SD) Min./Max. (in Tagen)** |
|---|---|---|---|---|
| **Behandlungsdauer** | | | | |
| *Behandlungsdauer* – mSAF | 71 | 165,0<br>161,5 (109,46)<br>16/429 | 75 | 119,0<br>138,5 (105,00)<br>6/423 |
| **Beobachtungsperioden** | | | | |
| *Gesamtüberleben* – mFAS | 73 | 237,0<br>236,1 (128,57)<br>16/525 | 78 | 214,0<br>228,0 (134,83)<br>3/585 |
| *Progressionsfreies Überleben 1* – mFAS | 73 | 169,0<br>176,1 (109,88)<br>16/498 | 78 | 130,5<br>164,1 (118,30)<br>3/492 |
| *Progressionsfreies Überleben 2 – mFAS* | 73 | 231,0<br>226,6 (121,11)<br>16/502 | 78 | 201,0<br>214,4 (128,05)<br>3/585 |
| *EQ-5D VAS und EORTC QLQ-C30* – mFAS | 73 | 174,0<br>163,1 (113,68)<br>1/460 | 78 | 126,5<br>140,1 (108,53)<br>1/426 |
| *Safety Reporting Period – mSAF* | 71 | 185,0<br>177,7 (111,18)<br>31/499 | 75 | 129,0<br>149,4 (102,09)<br>31/423 |

Quelle: (1)

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*); EQ-5D-5L: *European Quality of Life Five-Domain Scale*; mFAS: *modified Full-Analysis-Set*; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; mSAF: *modified Safety-Analysis-Set*; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); VAS: *Visual Analogue Scale*.

Tabelle 1-6: 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** | **Vinflunin Median Mittelwert (SD) Min./Max. (in Tagen)** |
|---|---|---|---|---|
| **Behandlungsdauer** | | | | |
| *Behandlungsdauer* – mSAF | 71 | 165,0<br>201,7 (184,66)<br>16/782 | 75 | 119,0<br>163,9 (161,81)<br>6/803 |

| **Studie EV-301** | **N** | **Enfortumab Vedotin Median Mittelwert (SD) Min./Max. (in Tagen)** | **N** | **Vinflunin Median Mittelwert (SD) Min./Max. (in Tagen)** |
|---|---|---|---|---|
| **Beobachtungsperioden** | | | | |
| *Gesamtüberleben* – mFAS | 73 | 374,0<br>386,3 (261,05)<br>16/899 | 78 | 264,0<br>337,0 (253,05)<br>3/970 |
| *Progressionsfreies Überleben 1* – mFAS | 73 | 169,0<br>252,8 (233,01)<br>16/880 | 78 | 130,5<br>218,3 (218,78)<br>3/876 |
| *Safety Reporting Period – mSAF* | 71 | 185,0<br>217,7 (181,40)<br>31/787 | 75 | 135,0<br>187,3 (179,36)<br>31/803 |

Quelle: (2)

Abkürzungen: mFAS: *modified Full-Analysis-Set*; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; mSAF: *modified Safety-Analysis-Set*; SD: Standardabweichung (*standard deviation*).

*Behandlungswechsler*

Mit 5,1 % (4 von 78 Patienten) aller in den Vergleichsarm randomisierten Patienten (3), 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 4-7: Zusammenfassung der nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie gemäß standardisiertem Medikationsnamen mit mindestens 1 % in einem Behandlungsarm in der Studie EV-301 (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Standardisierte Medikationsbezeichnung** | **Enfortumab Vedotin (N = 73) n (%)** | **Vinflunin (N = 78) n (%)** |
|---|---|---|
| Patienten mit mindestens einer nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie | 24 (32,9) | 26 (33,3) |
| Paclitaxel | 3 (4,1) | 8 (10,3) |
| Radiotherapie | 3 (4,1) | 6 (7,7) |
| Vinflunin | 8 (11,0) | 0 (0,0) |
| Docetaxel | 2 (2,7) | 1 (1,3) |
| Abemaciclib | 1 (1,4) | 1 (1,3) |
| Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin | 1 (1,4) | 1 (1,3) |
| Erdafitinib | 1 (1,4) | 1 (1,3) |
| Pembrolizumab | 1 (1,4) | 1 (1,3) |
| Sacituzumab Govitecan | 0 (0,0) | 2 (2,6) |
| Alle anderen therapeutischen Produkte | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Krebsvakzine, therapeutisch | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Cisplatin | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Durvalumab | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Enfortumab Vedotin | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Ibrutinib | 0 (0,0) | 1 (1,3) |

Quelle: (4)
1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Tabelle 4-8: Zusammenfassung der nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie gemäß standardisiertem Medikationsnamen mit mindestens 1 % in einem Behandlungsarm in der Studie EV-301 (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Standardisierte Medikationsbezeichnung** | **Enfortumab Vedotin (N = 73) n (%)** | **Vinflunin (N = 78) n (%)** |
|---|---|---|
| Patienten mit mindestens einer nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie | 29 (39,7) | 35 (44,9) |
| Paclitaxel | 4 (5,5) | 9 (11,5) |
| Radiotherapie | 5 (6,8) | 8 (10,3) |
| Vinflunin | 8 (11,0) | 0 (0,0) |
| Enfortumab Vedotin | 0 (0,0) | 5 (6,4) |
| Docetaxel | 2 (2,7) | 1 (1,3) |
| Pembrolizumab | 1 (1,4) | 2 (2,6) |
| Abemaciclib | 1 (1,4) | 1 (1,3) |
| Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin | 1 (1,4) | 1 (1,3) |
| Cisplatin | 2 (2,7) | 0 (0,0) |
| Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin | 1 (1,4) | 1 (1,3) |
| Erdafitinib | 1 (1,4) | 1 (1,3) |
| Sacituzumab Govitecan | 0 (0,0) | 2 (2,6) |
| Alle anderen therapeutischen Produkte | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Krebsvakzine, therapeutisch | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Durvalumab | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Ibrutinib | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Pemigatinib | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Quelle: (5)<br>2. Datenschnitt vom 30.07.2021 | | |

## 1.4 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 Beobachtungdauern 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 *Hazard Ratio* (HR) einschließlich 95 %-KI und p-Wert sowie mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Berechnung der „Zeit bis zum ersten Ereignis“ basierte für die Teilpopulation auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell. Der zugehörige p-Wert basiert auf einem unstratifizierten log-rank Test.

*Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Modell*

Für kontinuierliche Variablen wurden *Least Square Mean Differences* (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. 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 ± 0,2 lag (6).

*Dichotome Analyse*

Für dichotome Endpunkte wurde das RR, die OR und die ARR inkl. der zugehörigen 95 %-KI sowie der p-Werte dargestellt. Das Relative Risiko (RR), die *Odds Ratio* (OR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) basieren auf einer Binomialregression mit dem Behandlungsarm als fixen Effekt.

*Anhebungsregel*

Zur Beurteilung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studienpopulation auf die relevante Zielpopulation kann gemäß IQWiG-Bericht Nr. 638 die Anhebungsregel ($AHR_{15}$) herangezogen werden. Durch die Anwendung dieser Regel kann der nicht statistisch signifikante Vorteil in der Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) aufgrund zu geringer *Power* ausgeglichen werden (7).

Wird die seitens des G-BA festgelegte ZVT zugrunde gelegt, ergibt sich die Situation, dass sich die Studienpopulation für die zugrundeliegende Fragestellung in die relevante Zielpopulation (ZP; Vinflunin-Teilpopulation) und die nicht-Zielpopulation (nZP; Taxan-Teilpopulation) aufgeteilt wird. Das Verhältnis beider Populationen beträgt in etwa 25 % (ZP) zu 75 % (nZP), wodurch die nicht-Zielpopulation deutlich größer ist. Das Herausgreifen einer Teilpopulation aus der Studienpopulation geht in der Regel mit einem Powerverlust einher, insbesondere in der zugrunde liegenden Vinflunin-Teilpopulation, welche etwa 25 % der Studienpopulation umfasst.

Bei der Anhebungsregel wird ein Test auf einen Behandlungseffekt in der Vinflunin-Teilpopulation mit einem erhöhten Signifikanzniveau von 15 % ($p < 0,15$) angewendet. Um die Anhebungsregel durchführen zu können, müssen die folgenden Schritte der hierarchischen Testprozedur erfüllt sein (siehe auch Abbildung 3):

1. **Schritt 1:** Liegt ein statistisch signifikanter Effekt ($p < 0,05$) für den zu untersuchenden Endpunkt in der Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) anhand einer zweiseitigen Testung vor?

   *Ja: Testprozedur wird gestoppt; Nein: Übergang zu Schritt 2*

2. **Schritt 2:** Liegt ein statistisch signifikanter Effekt ($p < 0,05$) für den zu untersuchenden Endpunkt in der Studienpopulation anhand einer zweiseitigen Testung vor?

   *Ja: Übergang zu Schritt 3; Nein: Testprozedur wird gestoppt*

3. **Schritt 3:** Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) in der Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) und der nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation) vor?

   *Ja: Übergang zu Schritt 4; Nein: Testprozedur wird gestoppt*

4. **Schritt 4:** Liegt eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) zwischen der Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) und der nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation) vor?

   *Ja: Testprozedur wird gestoppt; Nein: Durchführung der Anhebungsregel (Schritt 5)*

5. **Schritt 5:** Anhebung des Signifikanzniveaus auf $p < 0,15$ inkl. Berechnung des 85 %-KI.

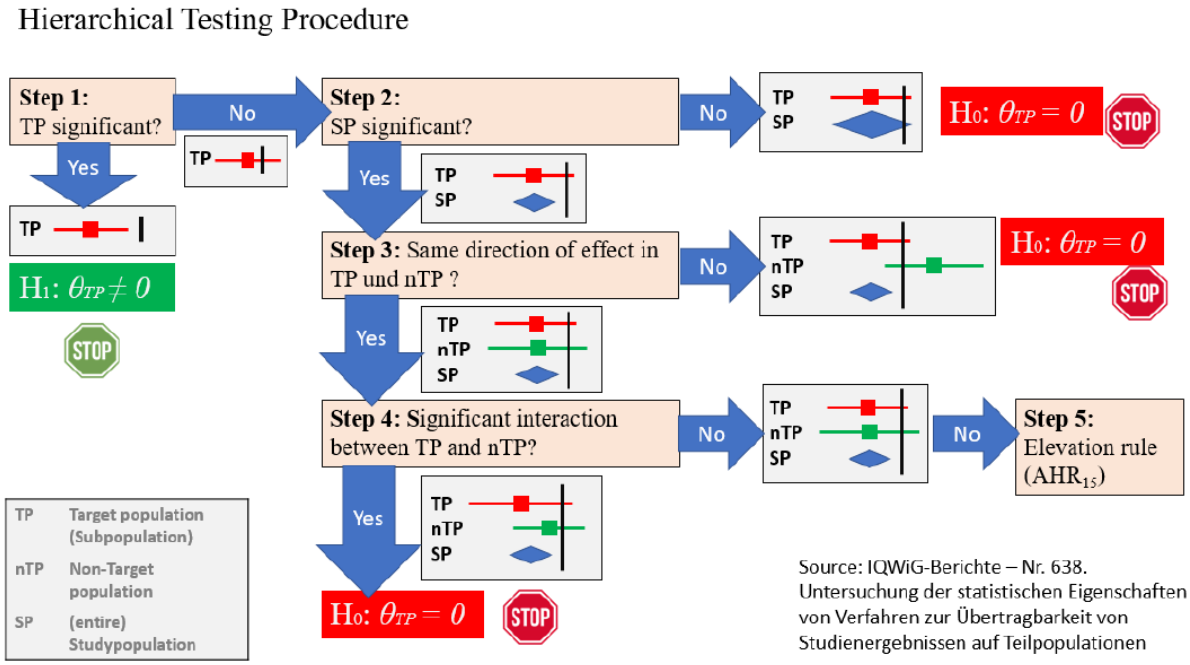



Abbildung 3: Hierarchische Testprozedur zur Anhebungsregel
Quelle: eigene Darstellung nach (7)

Die Anhebungsregel wird nachfolgend für alle Endpunkte auf Basis des 1. und 2. Datenschnittes durchgeführt. Für die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde die Anhebungsregel auf die Ereigniszeitanalysen angewendet. In den jeweiligen Endpunktabschnitten wird die Anhebungsregel für diejenigen Endpunkte dargestellt, welche alle Bedingungen der sequenziellen Testprozedur erfüllen. Im Abschnitt 1.5.5 findet sich je Datenschnitt eine zusammenfassende Tabelle zur Anhebungsregel, die alle Endpunkte umfasst, auch, wenn diese nicht die Voraussetzung für die Anhebungsregel erfüllten.

## 1.5 Ergebnisse

Die Operationalisierung sowie das Verzerrungspotenzial je Endpunkt sind identisch zur Studienpopulation, sodass diese Angaben dem Modul 4A entnommen werden können.

Für die Vinflunin-Teilpopulation werden – analog zur Studienpopulation – die Endpunkte aus der nachfolgenden Tabelle 1-7 dargestellt.

Tabelle 1-9: 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[a] | ja[a] | ja[a] | ja[a] | ja[a] |

| 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*.

### 1.5.1 Endpunktkategorie „Mortalität“ – RCT

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

Für das Gesamtüberleben werden nachfolgende Analysen dargestellt:

- Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301
- Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$), um aufgrund der fehlenden statistischen *Power* in der Vinflunin-Teilpopulation zu prüfen, ob die Ergebnisse der Studienpopulation auf diese übertragen werden können.
- Netzwert-Meta-Analyse (NMA), um die fehlende Power in der Vinflunin-Teilpopulation durch die Hinzunahme aller geeigneten Studien auszugleichen.

##### 1.5.1.1.1 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301

Tabelle 1-10: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse)

| Endpunkt | Enfortumab Vedotin | | Vinflunin | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b] |
| **OS – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020** | | | | | |
| EV-301 | 30/73 (41,1) | 14,13 [8,08; n. e.] | 41/78 (52,6) | 9,46 [7,36; 13,70] | 0,77 [0,48; 1,24] p = 0,2784 |
| **OS – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021** | | | | | |
| EV-301 | 48/73 (65,8) | 12,81 [8,38; 17,18] | 60/78 (76,9) | 9,46 [7,85; 13,11] | 0,75 [0,51; 1,09] p = 0,1289 |

Quelle: (8, 9)
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen log-rank Test.
Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben.

In der Vinflunin-Teilpopulation starben unter Enfortumab Vedotin 41,1 % (30/73) der Patienten im Vergleich zu 52,6 % (41/78) der Patienten unter einer Vinflunin-Behandlung (1. Datenschnitt). Im Median überlebten die Patienten im Interventionsarm 14,13 Monate (95 %-KI [8,08; n. e.]) und im Vergleichsarm 9,46 Monate (95 %-KI [7,36; 13,70]). Dies entspricht einem medianen Überlebensvorteil von 4,67 Monaten zugunsten von Enfortumab Vedotin. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war jedoch zum

gegenwärtigen Zeitpunkt auf Basis des HR von 0,77 (95 %-KI [0,48; 1,24]; p = 0,2784; 1. Datenschnitt; siehe Abbildung 4) nicht statistisch signifikant.

Bei einer Ereignisrate von 65,8 % (Enfortumab Vedotin) bzw. 76,9 % (Vinflunin) ergab sich zum 2. Datenschnitt ein numerischer Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin, der nicht statistisch signifikant war (HR: 0,75 (95 %-KI [0,51; 1,09]); p = 0,1289; siehe Abbildung 5). Der mediane Überlebensvorteil betrug 3,35 Monate unter Enfortumab Vedotin (2. Datenschnitt).

Bedingt durch die kleineren Fallzahlen in der Vinflunin-Teilpopulation (etwa 25 % der Studienpopulation) ist die statistische *Power* zum 2. Datenschnitt nicht ausreichend, um einen statistisch signifikanten Effekt zwischen den Behandlungsgruppen nachzuweisen. Dies wird auch bei Vergleich des 1. und 2. Datenschnittes deutlich. Während das *Hazard Ratio* in beiden Datenschnitten vergleichbar ist, wird das Konfidenzintervall zum 2. Datenschnitt enger. Die fehlende Signifikanz kann demnach mit dem Powerverlust begründet werden.

Die vergleichbaren Ereigniszahlen zur Studienpopulation sowie der mediane Überlebensvorteil von etwa 3,4 Monaten verdeutlichen jedoch bereits den medizinischen Nutzen von Enfortumab Vedotin auch in der Vinflunin-Teilpopulation.

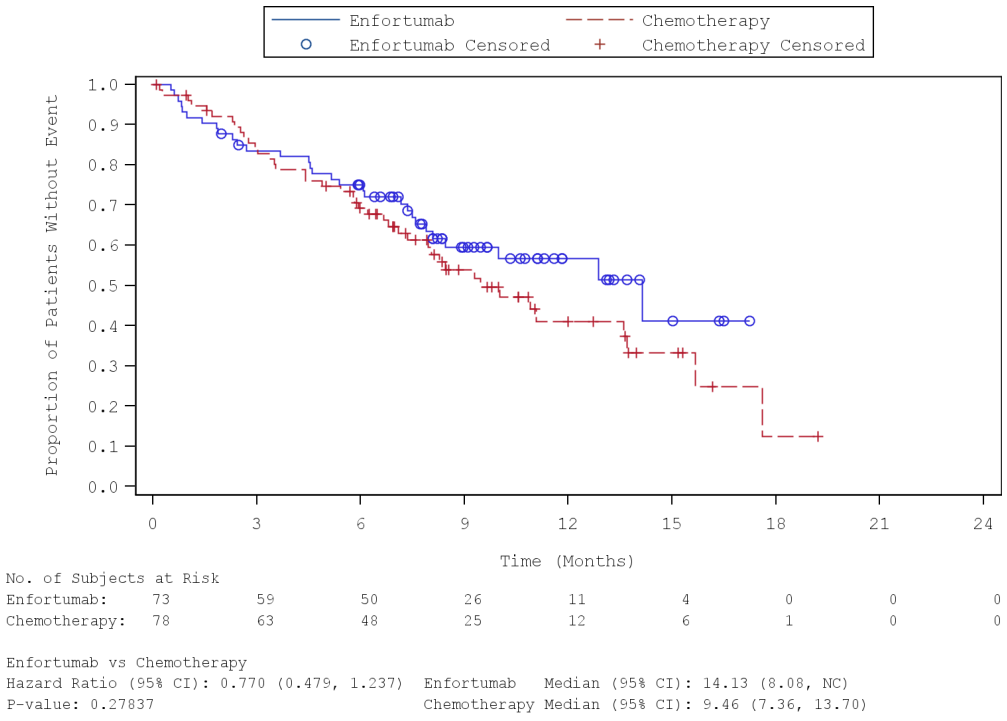



Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (10)

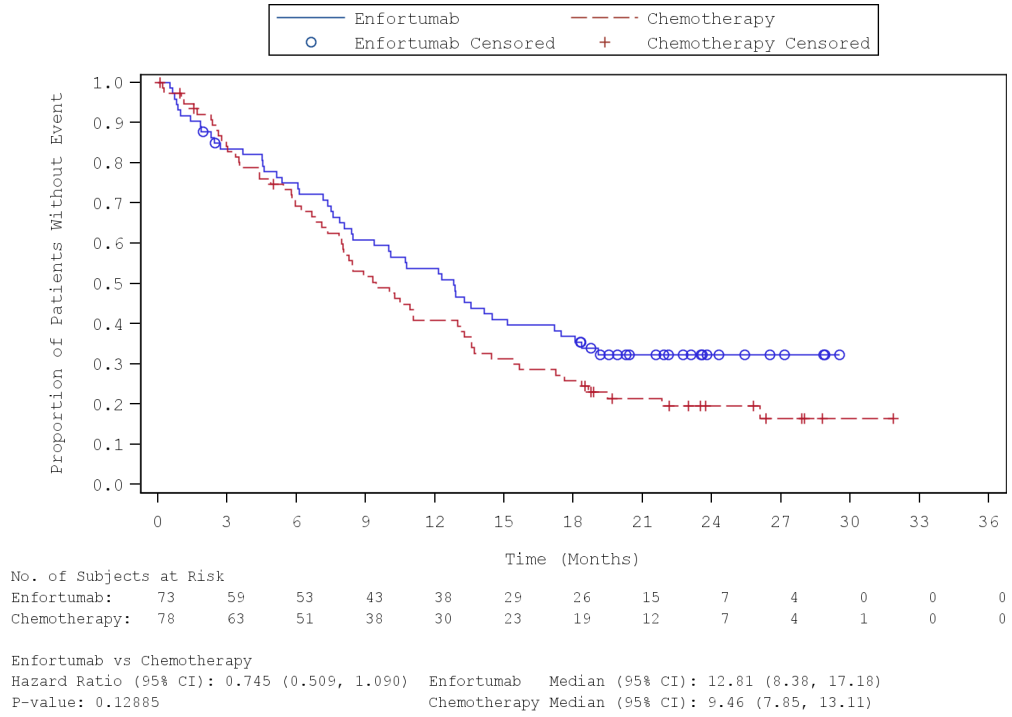



Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (11)

#### 1.5.1.1.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$)

Aufgrund der fehlenden statistischen *Power* in der Vinflunin-Teilpopulation der Studie EV-301, ist es sinnvoll zu prüfen, ob die Ergebnisse der Studienpopulation auf die Vinflunin-Teilpopulation übertragbar sind. Durch die Anwendung der Anhebungsregel kann der nicht statistisch signifikante Vorteil in der Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) aufgrund zu geringer *Power* ausgeglichen und damit die fehlende Signifikanz in der Vinflunin-Teilpopulation auf den Powerverlust zurückgeführt werden. Für diese müssen vier Kriterien erfüllt sein.

Neben einem nicht statistisch signifikanten Effekt in der Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) (1), muss ein statistisch signifikanter Effekt in der Studienpopulation (Gesamtstudie EV-301) vorliegen (2), welcher auf die Zielpopulation übertragen werden soll. Weiterhin muss der Behandlungseffekt in der Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) und der nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation) gleichgerichtet (3) sein. Liegt zusätzlich ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest (Vinflunin-Teilpopulation vs. Taxan-Teilpopulation) vor (4), kann die Anhebungsregel herangezogen werden.

Für den 1. und 2. Datenschnitt zum Gesamtüberleben zeigte sich, dass alle Voraussetzungen erfüllt sind, um eine Übertragung der Ergebnisse mit Anhebung des Signifikanzniveaus vorzunehmen (siehe Tabelle 1-9 [1. Datenschnitt] und Tabelle 1-10 [2. Datenschnitt]).

Unter Anhebung des Signifikanzniveaus ($\alpha = 0,15$) zeigt sich für den 1. Datenschnitt noch kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den Behandlungsarmen (85 %-KI [0,54; 1,09]; p = 0,2784). Mit zunehmender Power durch eine höhere Ereignisrate im 2. Datenschnitt konnte hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben unter Enfortumab Vedotin gegenüber Vinflunin (85 %-KI [0,56; 0,99]; p = 0,1289) festgestellt werden. Der signifikante Überlebensvorteil der Studienpopulation ist demnach auf die Vinflunin-Teilpopulation übertragbar.

Tabelle 1-11: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Testprozedur für das Gesamtüberleben zum 1. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,2784 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0043 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 0,770 | nZP<br>HR: 0,708 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,8347 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,544; 1,090]<br>p = 0,2784** | | **nicht signifikant** |

Quelle: (12)

1. Datenschnitt: 15.07.2020

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation)

Tabelle 1-12: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Testprozedur für das Gesamtüberleben zum 2. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,1289 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0014 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 0,745 | nZP<br>HR: 0,734 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,9779 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,564; 0,985]**<br>**p = 0,1289** | | **signifikant** |
| Quelle: (12)<br>2. Datenschnitt: 30.07.2021<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

#### 1.5.1.1.3 Netzwerk-Meta-Analyse

Der Vorteil im Gesamtüberleben von Enfortumab Vedotin kann ebenfalls anhand einer durchgeführten Netzwerk-Meta-Analyse (NMA) auf Basis eines frequentistischen sowie auch bayesianischen Ansatzes belegt werden. Durch den Einbezug der Studien KEYNOTE-045 (Pembrolizumab vs. Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin) und IMvigor211 (Atezolizumab vs. Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin) wurde die *Power* für den Vergleich zwischen Enfortumab Vedotin und Vinflunin erhöht. Das resultierende Netzwerk ist in Abbildung 6 dargestellt und beinhaltet sowohl direkte (Studie EV-301) als auch indirekte Evidenz (Studie KEYNOTE-045 und IMvigor211). Die in die jeweilige Studie eingeschlossenen Patienten sind in Bezug auf ihre demographischen Charakteristika als hinreichend homogen für eine Betrachtung innerhalb der NMA zu beurteilen (13-15).

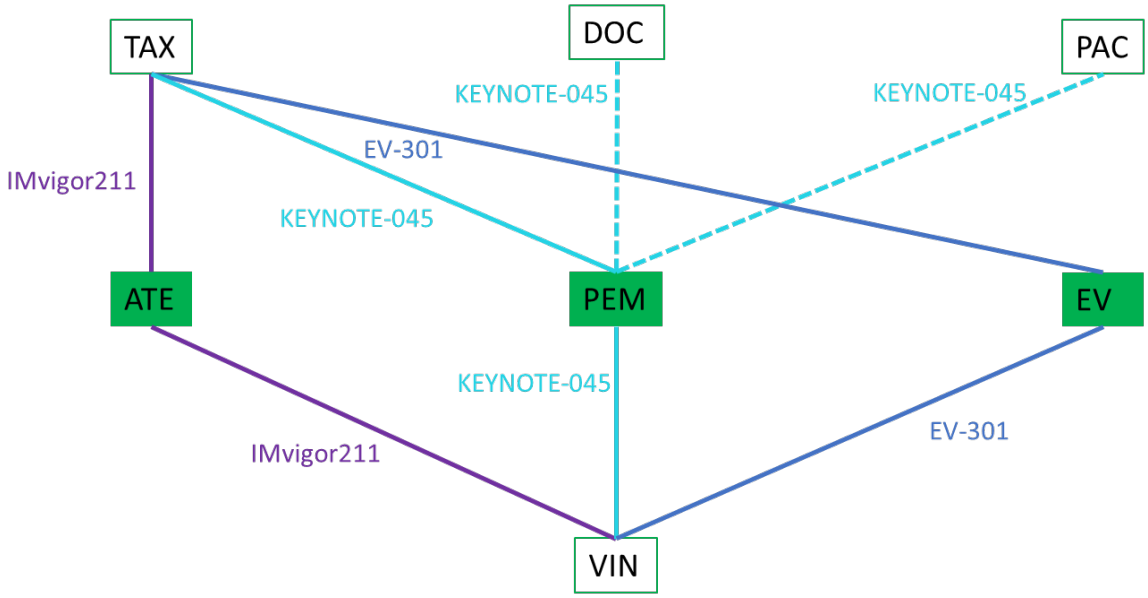



Abbildung 6: Netzwerk des direkten und indirekten Vergleichs zwischen Enfortumab Vedotin und Vinflunin

Quelle: eigene Darstellung.
Abkürzungen: ATE: Atezolizumab; EV: Enfortumab Vedotin; DOC: Docetaxel; PAC: Paclitaxel; PEM: Pembrolizumab; TAX: Taxane; VIN: Vinflunin
Nicht gestrichelte Linie: Vergleich geht direkt in die NMA ein
Gestrichelte Linie: Vergleiche werden benötigt, um den Vergleich PEM vs. TAX zu berechnen

Der Gesamteffekt zwischen Enfortumab Vedotin und Vinflunin wurde im frequentistischen Ansatz durch ein Pooling der jeweiligen ermittelten Effektschätzer aus direkter und indirekter Evidenz gebildet. So zeigte sich anhand der Meta-Analyse auf Basis des HR von 0,75 (95 %-KI [0,60; 0,95]), p = 0,0187) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin gegenüber Vinflunin. Dies entspricht einer Senkung des Risikos zu versterben um 25 % (siehe Tabelle 1-11). Auch anhand des bayesianischen Ansatzes zeigte sich mit einer Risikoreduktion um 24 % ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin gegenüber Vinflunin (HR: 0,76 (95 %-KI [0,59; 0,98]); p = 0,034; siehe Tabelle 1-11).

Tabelle 1-13: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ auf Basis der NMA zwischen Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin (Frequentistischer und Bayesianischer Ansatz)

| Studie | Vergleich | HR [95 %-KI] |
|---|---|---|
| **Berichtete Effektschätzer der eingeschlossenen Studien der NMA** | | |
| EV-301 | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin | 0,75 [0,51; 1,09] |
| | Enfortumab Vedotin vs. Taxane | 0,73 [0,59; 0,91] |
| KEYNOTE-045 | Pembrolizumab vs. Vinflunin | 0,60 [0,41; 0,87] |
| | Pembrolizumab vs. Docetaxel | 0,77 [0,52; 1,12] |
| | Pembrolizumab vs. Paclitaxel | 0,83 [0,57; 1,21] |
| | Pembrolizumab vs. Taxane (berechnet) | 0,80 [0,61; 1,05] |
| IMvigor211 | Atezolizumab vs. Vinflunin | 0,92 [0,75; 1,13] |
| | Atezolizumab vs. Taxane | 0,75 [0,60; 0,94] |
| | | |
| **Berechnete direkte und indirekte Evidenz zwischen Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin (Frequentistischer Ansatz)** | | |
| EV-301 | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin (direkte Evidenz) | 0,75 [0,51; 1,09] |
| KEYNOTE-045 | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin (indirekte Evidenz über die Taxane) | 0,55 [0,33; 0,92] |
| IMvigor211 | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin (indirekte Evidenz über die Taxane) | 0,90 [0,62; 1,31] |
| **Meta-Analyse** | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** | **0,75 [0,60; 0,95] p = 0,0187** |
| | | |
| **Berechnete direkte und indirekte Evidenz zwischen Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin (Bayesianischer Ansatz)** | | |
| **Vergleich** | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** | **0,76 [0,59; 0,98] p = 0,034** |

Quelle: (16-18)

Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; NMA: Netzwerk-Meta-Analyse; SE: Standardfehler

### 1.5.2 Endpunktkategorie „Morbidität“ – RCT

#### 1.5.2.1 Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ – RCT

Für das PFS1 werden nachfolgende Analysen dargestellt:

- Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301
- Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur AHR15)

##### 1.5.2.1.1 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301

Tabelle 1-14: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse)

| Endpunkt Studie | Enfortumab Vedotin | | Vinflunin | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b] |
| **PFS1 – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020** | | | | | |
| EV-301 | 49/73 (67,1) | 5,55 [3,84; 6,57] | 54/78 (69,2) | 4,14 [3,68; 5,62] | 0,83 [0,57; 1,23] p = 0,3511 |
| **PFS1 – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021** | | | | | |
| EV-301 | 55/73 (75,3) | 5,55 [3,84; 6,77] | 59/78 (75,6) | 4,14 [3,68; 5,62] | 0,80 [0,55; 1,16] p = 0,2298 |
| **PFS1 (Sensitivitätsanalyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020** | | | | | |
| EV-301 | 51/73 (69,9) | 5,55 [4,60; 6,57] | 55/78 (70,5) | 4,16 [3,71; 5,55] | 0,84 [0,57; 1,23] p = 0,3545 |
| **PFS1 (Sensitivitätsanalyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021** | | | | | |
| EV-301 | 57/73 (78,1) | 5,55 [4,60; 6,77] | 63/78 (80,8) | 4,17 [3,71; 5,62] | 0,80 [0,56; 1,15] p = 0,2258 |
| | | | | | |
| **PFS1 (Einzelkomponente: radiologische Krankheitsprogression) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020** | | | | | |
| EV-301 | 38/73 (52,1) | 5,78 [5,36; 7,46] | 43/78 (55,1) | 5,52 [4,04; 6,37] | 0,81 [0,52; 1,25] p = 0,3297 |
| **PFS1 (Einzelkomponente: radiologische Krankheitsprogression) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021** | | | | | |
| EV-301 | 44/73 (60,3) | 5,82 [5,36; 8,41] | 48/78 (61,5) | 5,52 [4,04; 7,39] | 0,77 [0,51; 1,16] p = 0,2058 |

Quelle: (19, 20)
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.
Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; PFS1: Progressionsfreies Überleben 1.

In der Studie EV-301 erfuhren 67,1 % (49/73) der Patienten im Enfortumab Vedotin-Behandlungsarm bzw. 69,2 % (54/78) der Patienten im Vinflunin-Arm eine Krankheitsprogression (1. Datenschnitt). Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression betrug 5,55 Monate (95 %-KI [3,84; 6,57]) unter Enfortumab Vedotin und 4,14 Monate (95 %-KI [3,68; 5,62]) unter Vinflunin. Das HR von 0,83 (95 %-KI [0,57; 1,23]) zeigt einen numerischen Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin, ohne statistisch signifikant zu sein (p = 0,3511; 1. Datenschnitt; siehe Abbildung 7).

Das Ergebnis der Primäranalyse konnte anhand der durchgeführten Sensitivitätsanalyse bestätigt werden (HR: 0,84 (95 %-KI [0,57; 1,23]); p = 0,3545; 1. Datenschnitt; siehe Abbildung 8).

In der Studie EV-301 zeigte sich zum 2. Datenschnitt ein numerischer Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin, welcher nicht statistisch signifikant war (HR: 0,80 (95 %-KI [0,55; 1,16]); p = 0,2298; siehe Abbildung 10). Das Ergebnis konnte anhand der durchgeführten Sensitivitätsanalyse für den 2. Datenschnitt bestätigt werden (HR: 0,80 (95 %-KI [0,56; 1,15]); p = 0,2258; 2. Datenschnitt; siehe Abbildung 11).

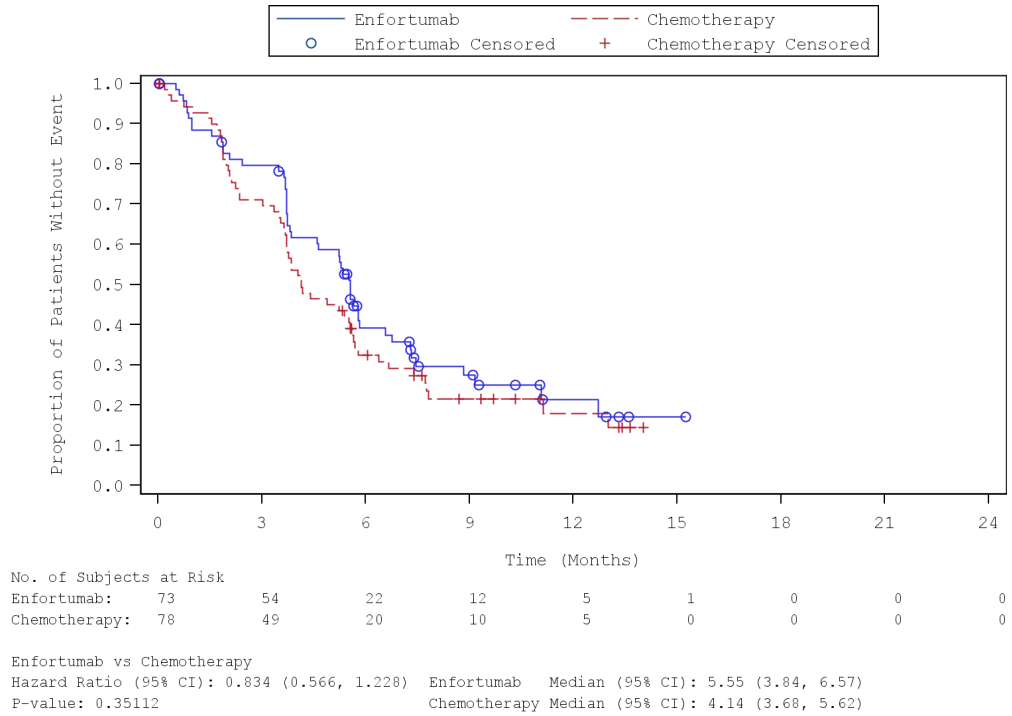



Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (21)

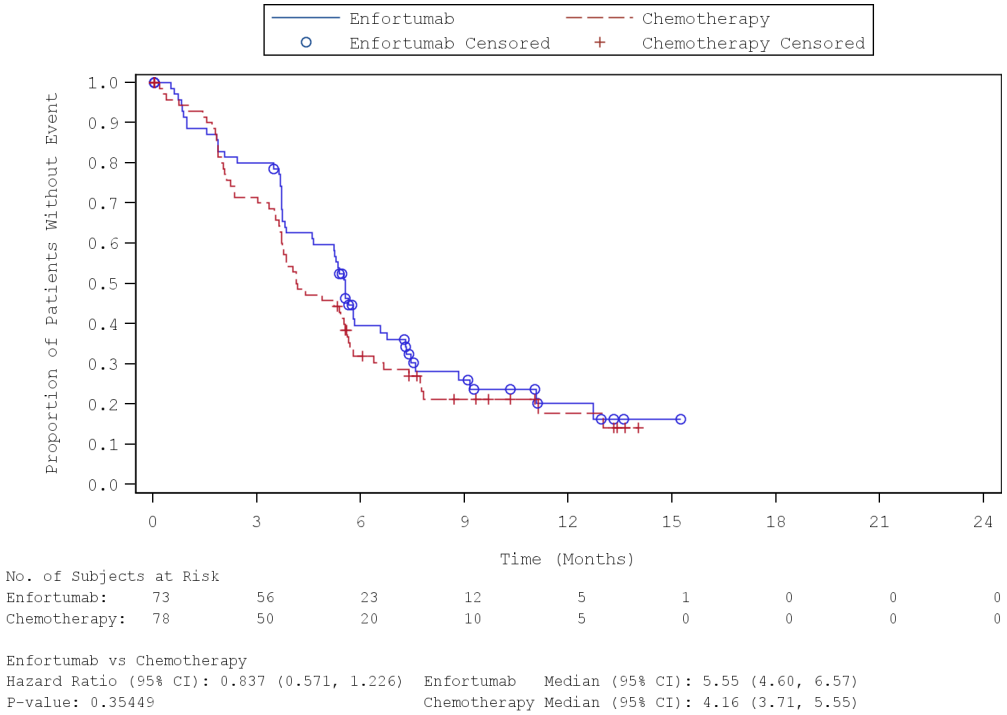



Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1 (Sensitivitätsanalyse)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (21)

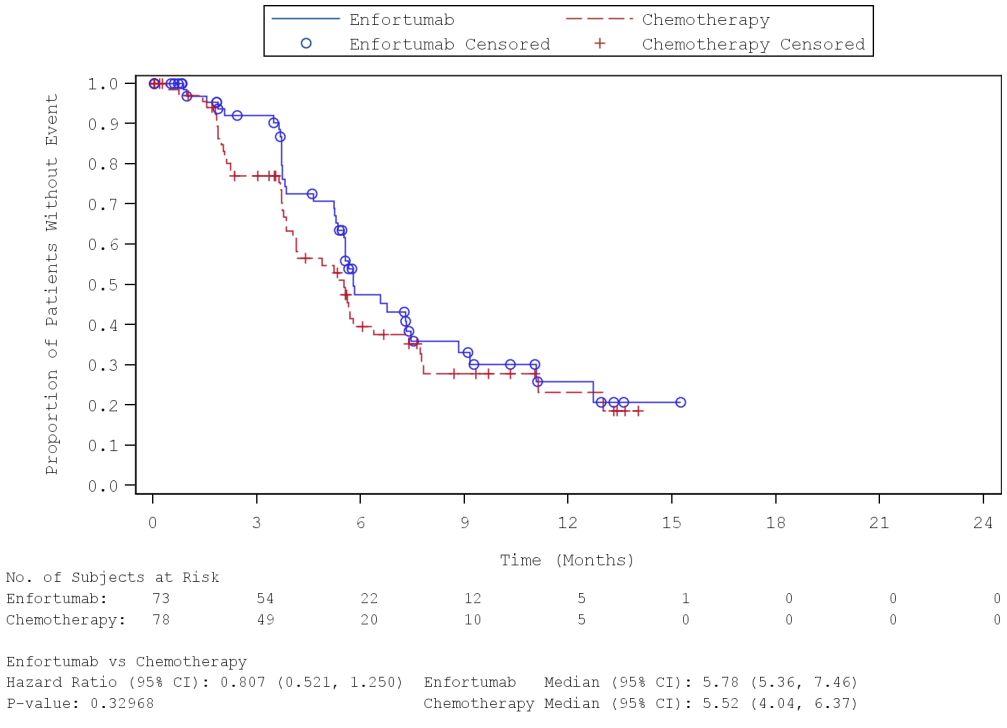



Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1 – Einzelkomponente: radiologische Krankheitsprogression“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (21)

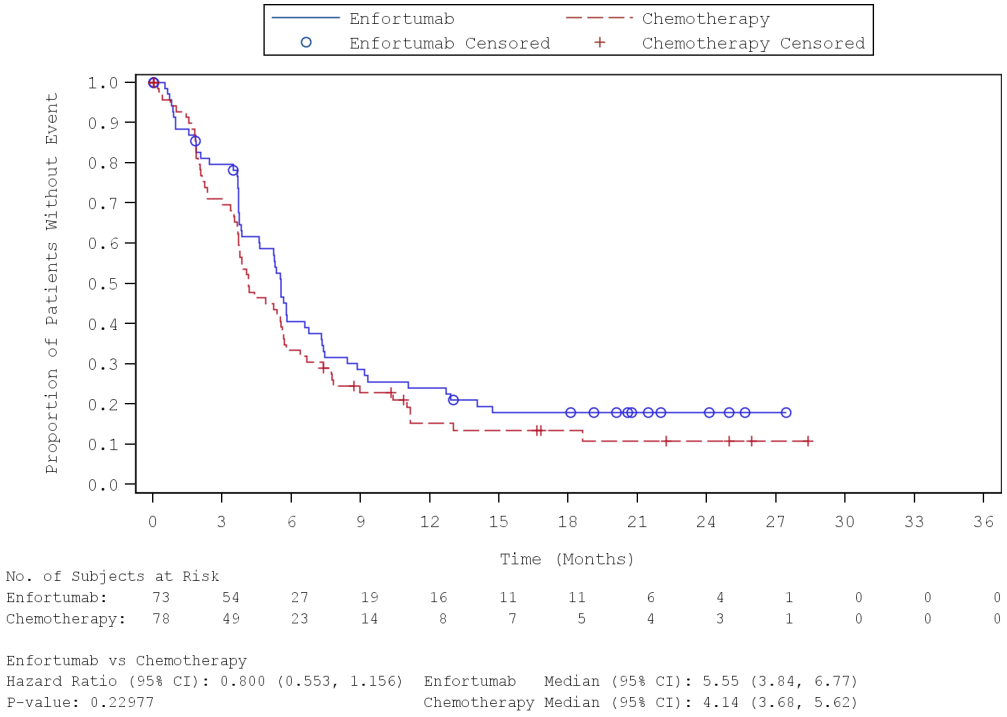



Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1“ (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (22)

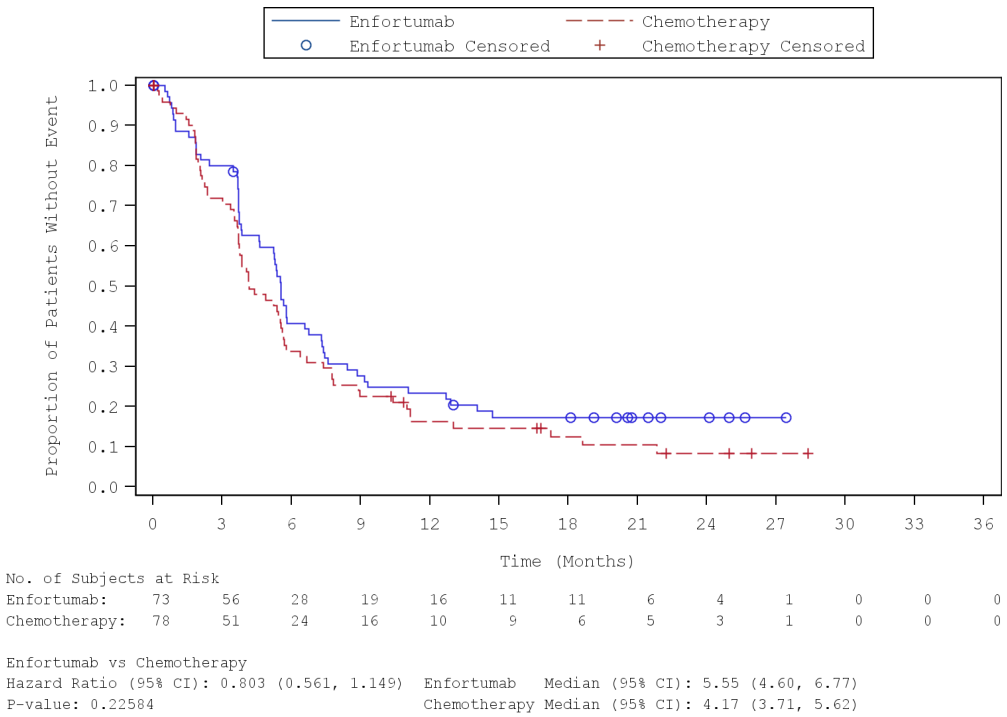



Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1 (Sensitivitätsanalyse)“ (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (22)

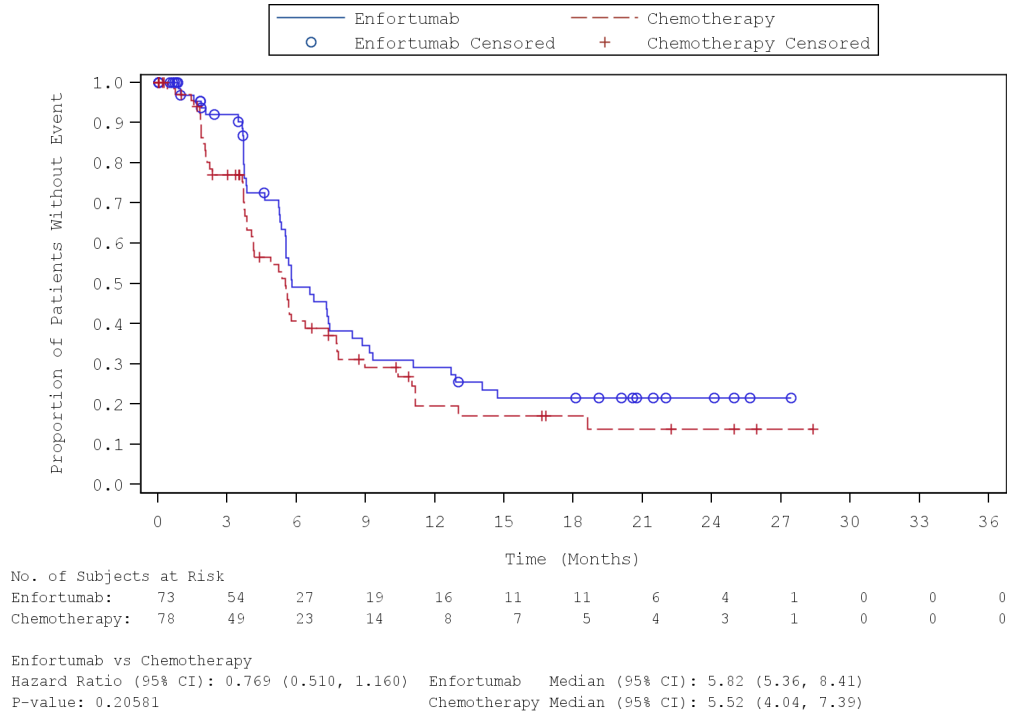



Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS1 – Einzelkomponente: radiologische Krankheitsprogression“ (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (22)

#### 1.5.2.1.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$)

Die Bedingungen der hierarchischen Testprozedur sind für das PFS1 sowie die zugehörige Sensitivitätsanalyse zur Berechnung der Anhebungsregel zum 1. und 2. Datenschnitt erfüllt. Der Behandlungsunterschied zwischen Enfortumab Vedotin und Vinflunin ist unter Berücksichtigung der Anhebungsregel nicht statistisch signifikant (1. Datenschnitt: 85 %-KI [0,63; 1,11], p = 3511; siehe Tabelle 1-13 und 2. Datenschnitt: 85 %-KI [0,61; 1,05], p = 0,2298; siehe Tabelle 1-15). Die Ergebnisse zur Anhebungsregel der Primäranalyse bestätigen sich auf Ebene der Anhebungsregel für die Sensitivitätsanalyse (siehe Tabelle 1-14 [1. Datenschnitt] und Tabelle 1-16 [2. Datenschnitt]).

Tabelle 1-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Testprozedur für das Progressionsfreie Überleben 1 zum 1. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,3511 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p < 0,0001 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 0,834 | nZP<br>HR: 0,586 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,1073 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,628; 1,108]<br>p = 0,3511** | | **nicht signifikant** |
| Quelle: (12)<br>1. Datenschnitt: 15.07.2020<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

Tabelle 1-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1) - Sensitivitätsanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Testprozedur für das Progressionsfreie Überleben 1 – Sensitivitätsanalyse zum 1. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,3545 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p < 0,0001 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 0,837 | nZP<br>HR: 0,587 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,1009 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,632; 1,108]<br>p = 0,3545** | | **nicht signifikant** |
| Quelle: (12)<br>1. Datenschnitt: 15.07.2020<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

Tabelle 1-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Testprozedur für das Progressionsfreie Überleben 1 zum 2. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,2298 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p < 0,0001 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 0,800 | nZP<br>HR: 0,603 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,2039 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,610; 1,048]<br>p = 0,2298** | | **nicht signifikant** |
| Quelle: (12)<br>2. Datenschnitt: 30.07.2021<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

Tabelle 1-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1) – Sensitivitätsanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Testprozedur für das Progressionsfreie Überleben 1 - Sensitivitätsanalyse zum 2. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,2258 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p < 0,0001 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 0,803 | nZP<br>HR: 0,608 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,1978 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,617; 1,045]<br>p = 0,2258** | | **nicht signifikant** |
| Quelle: (12)<br>2. Datenschnitt: 30.07.2021<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

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

Für das PFS2 werden nachfolgende Analysen dargestellt:

- Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301
- Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur AHR15)

#### 1.5.2.2.1 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301

Tabelle 1-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| Endpunkt<br>Studie | Enfortumab Vedotin | | Vinflunin | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N<br>(%) | Median<br>[95 %-KI]<br>Monate | n/N<br>(%) | Median<br>[95 %-KI]<br>Monate | HR[a] [95 %-KI]<br>p-Wert[b] |
| **PFS2** | | | | | |
| EV-301 | 36/73<br>(49,3) | 8,44<br>[7,49; 14,13] | 44/78<br>(56,4) | 7,43<br>[6,21; 9,46] | 0,73 [0,47; 1,13]<br>p = 0,1561 |
| | | | | | |
| **PFS2 – Einzelkomponente: radiologische Progression** | | | | | |
| EV-301 | 6/73<br>(8,2) | n. e.<br>[n. e.; n. e.] | 13/78<br>(16,7) | 12,16<br>[10,28; n. e.] | 0,38 [0,14; 0,99]<br>p = 0,0400 |
| **PFS2 – Einzelkomponente: Sonstige PFS2-Ereignisse** | | | | | |
| EV-301 | 3/73<br>(4,1) | n. e.<br>[n. e.; n. e.] | 7/78<br>(9,0) | n. e.<br>[n. e.; n. e.] | 0,39 [0,10; 1,52]<br>p = 0,1612 |

Quelle: (19)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.
Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2.

In der Vinflunin-Teilpopulation wiesen 49,3 % der Patienten im Enfortumab Vedotin-Arm und 56,4 % im Vinflunin-Arm eine Krankheitsprogression unter nachfolgender Behandlung auf (1. Datenschnitt). Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression betrug nach Initiierung einer neuen Anti-Krebs-Therapie im Enfortumab Vedotin-Arm 8,44 Monate (95 %-KI [7,49; 14,13]) und im Vinflunin-Arm 7,43 Monate (95 %-KI [6,21; 9,46]). Dies entspricht einem medianen Unterschied von 1,01 Monaten zugunsten von Enfortumab Vedotin. Der Vergleich zwischen beiden Behandlungsarmen zeigt mit einer HR von 0,73

(95 %-KI [0,47; 1,13]) einen numerischen Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin gegenüber Vinflunin, ohne statistisch signifikant zu sein (p = 0,1561; 1. Datenschnitt; siehe Abbildung 13).

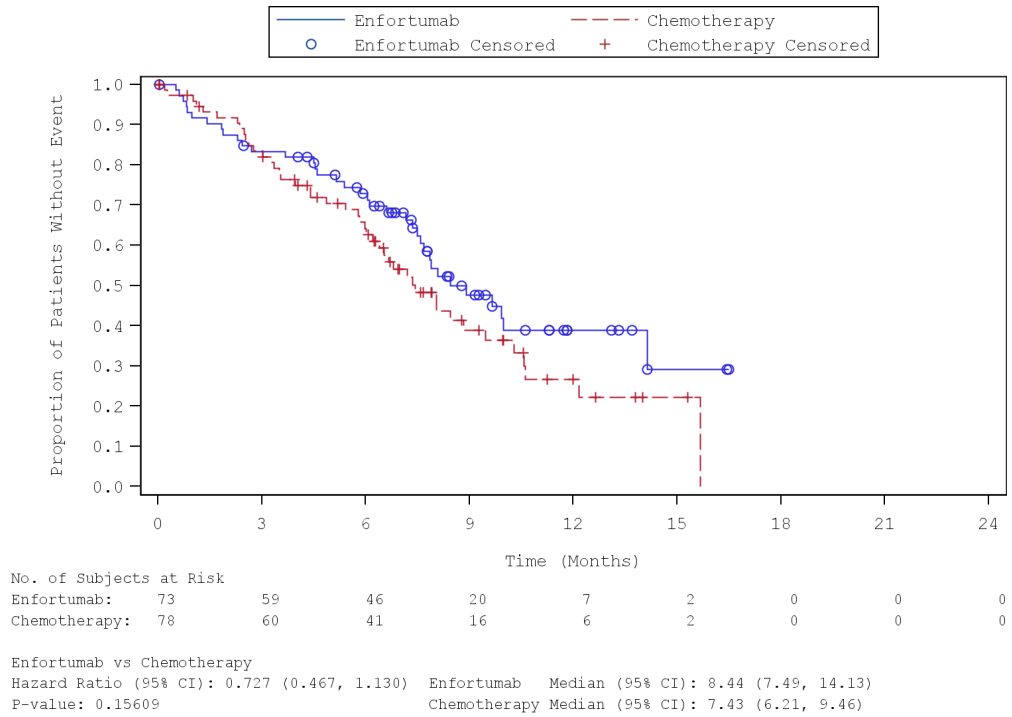



Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (21)

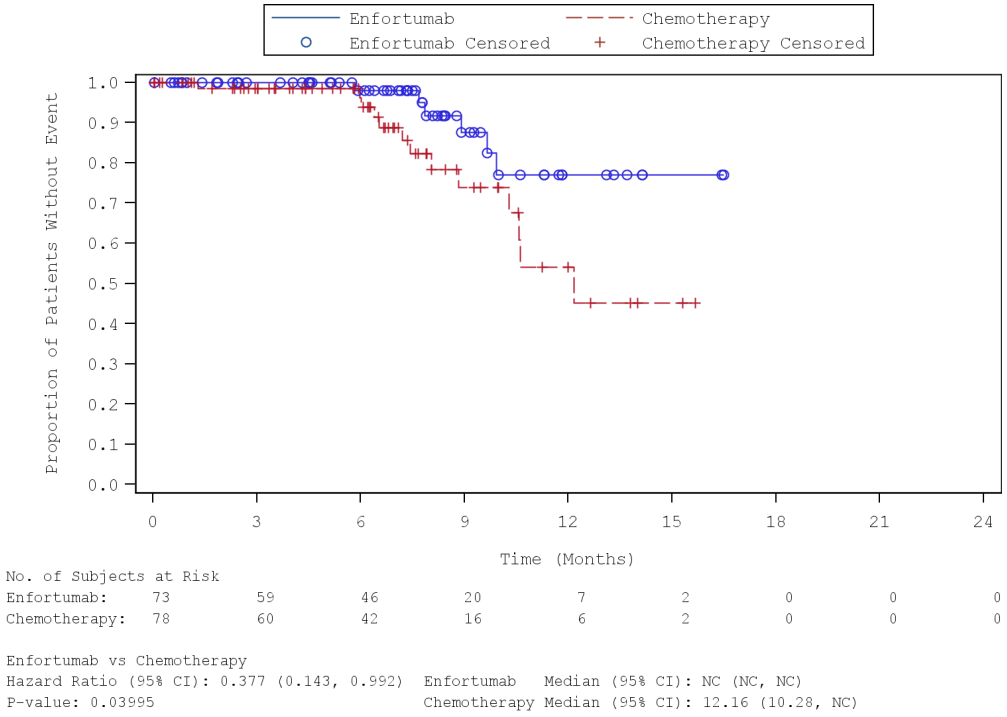



Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2 – Einzelkomponente: radiologische Progression“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (21)

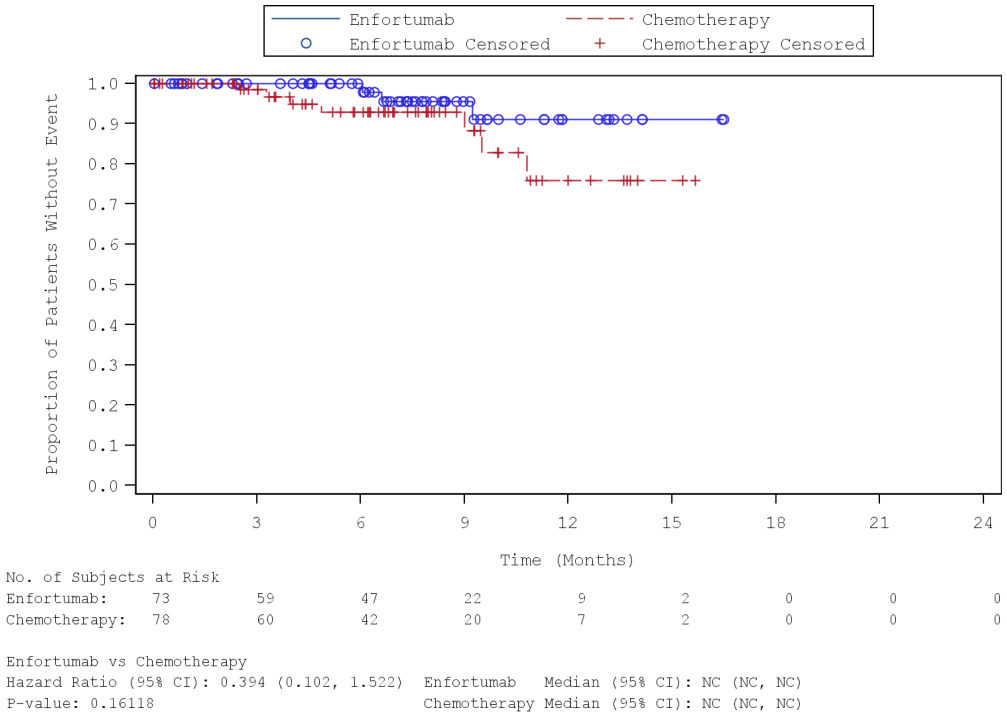



Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „PFS2 – Einzelkomponente: Sonstige PFS2-Ereignisse“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (21)

#### 1.5.2.2.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$)

Die Bedingungen der hierarchischen Testprozedur sind für das PFS2 zur Berechnung der Anhebungsregel für den vorliegenden 1. Datenschnitt erfüllt. Der Behandlungsunterschied zwischen Enfortumab Vedotin und Vinflunin ist unter Berücksichtigung der Anhebungsregel nicht statistisch signifikant (85 %-KI [0,53; 1,01], p = 0,1561; siehe Tabelle 1-18).

Tabelle 1-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Testprozedur für das Progressionsfreie Überleben 2 zum 1. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,1561 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p < 0,0001 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 0,727 | nZP<br>HR: 0,614 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,5133 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,525; 1,005]<br>p = 0,1561** | | **nicht signifikant** |
| Quelle: (12)<br>1. Datenschnitt: 15.07.2020<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

### 1.5.2.3 Endpunkt „Ansprechen“ – RCT

Für das Ansprechen werden nachfolgende Analysen dargestellt:

- Ergebnisse zu den Ereigniszeit- und binären Analysen der Studie EV-301
- Ergebnisse zu den Ereigniszeit- und binären Analysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur AHR15)

#### 1.5.2.3.1 Ergebnisse zu den Ereigniszeit- und binären Analysen der Studie EV-301

Tabelle 1-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mRES; Dichotome Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie** | **Enfortumab Vedotin** | **Vinflunin** | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **n/N (%)** | **OR [95 %-KI] p-Wert[a]** | **RR [95 %-KI] p-Wert[a]** | **ARR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Gesamtansprechrate (ORR)** | | | | | |
| EV-301 | 28/70 (40,0) | 12/75 (16,0) | 3,50 [1,60; 7,64] p = 0,0017 | 2,50 [1,38; 4,52] p = 0,0024 | 0,24 [0,10; 0,38] p = 0,0009 |
| *Art des Ansprechens* | | | | | |
| Vollständiges Ansprechen | 1/70 (1,4) | 3/75 (4,0) | – | – | – |
| Partielles Ansprechen | 27/70 (38,6) | 9/75 (12,0) | – | – | – |
| | | | | | |
| **Krankheitskontrollrate (DCR)** | | | | | |
| EV-301 | 51/70 (72,9) | 47/75 (62,7) | 1,60 [0,79; 3,24] p = 0,1916 | 1,16 [0,93; 1,46] p = 0,1908 | 0,10 [-0,05; 0,25] p = 0,1863 |

Quelle: (19)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
a: basierend auf einem binomialen Regressionsmodell
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; DCR: Krankheitskontrollrate; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; OR: *Odds Ratio*; ORR: Gesamtansprechrate; RR: Relatives Risiko.

Ein Gesamtansprechen konnte im Interventionsarm bei 40,0 % (28/70) der Patienten (1,4 % mit vollständigem Ansprechen; 38,6 % mit partiellem Ansprechen) und im Vinflunin-Arm bei 16,0 % (12/75) der Patienten (4,0 % mit vollständigem Ansprechen; 12,0 % mit partiellem Ansprechen) festgestellt werden (1. Datenschnitt). Demnach war das Gesamtansprechen im Enfortumab Vedotin-Arm um mehr als das Doppelte erhöht im Vergleich zu einer Behandlung mit Vinflunin. Der Unterschied war über alle Effektschätzer statistisch signifikant vorteilhaft zugunsten von Enfortumab Vedotin (RR: 2,50 (95 %-KI [1,38; 4,52]); p = 0,0024;

1. Datenschnitt). Der medizinische Nutzen von Enfortumab Vedotin hinsichtlich des Therapieansprechens ist vergleichbar zur Studienpopulation.

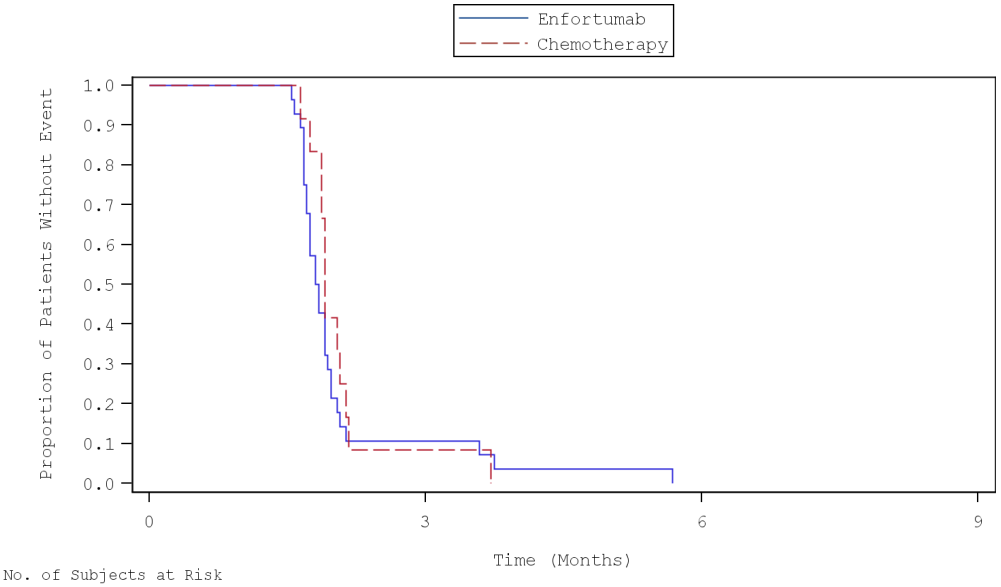
In Bezug auf die Krankheitskontrollrate zeigte sich zwischen beiden Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 1,16 (95 %-KI [0,93; 1,46]); p = 0,1908). Mit 72,9 % unter Enfortumab Vedotin bzw. 62,7 % unter Vinflunin war der Anteil an Patienten mit Erreichen einer Krankheitskontrolle im Enfortumab Vedotin-Arm numerisch vorteilhaft (1. Datenschnitt).

Tabelle 1-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mRES; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]** |
| **Zeit bis zum Ansprechen (ORR)** | | | | | |
| EV-301 | 28/28 (100,0) | 1,82 [1,71; 1,91] | 12/12 (100,0) | 1,91 [1,74; 2,14] | 1,31 [0,66; 2,61] p = 0,4160 |
| | | | | | |
| **Dauer des Ansprechens (DOR)** | | | | | |
| EV-301 | 14/28 (50,0) | 7,39 [4,90; n. e.] | 4/12 (33,3) | 11,01 [3,68; n. e.] | 1,94 [0,63; 5,97] p = 0,2390 |
| | | | | | |
| **Zeit bis zur Krankheitskontrolle (DCR)** | | | | | |
| EV-301 | 51/51 (100,0) | 1,84 [1,74; 1,91] | 47/47 (100,0) | 1,91 [1,87; 2,00] | 1,44 [0,96; 2,16] p = 0,0751 |

Quelle: (19)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.
Abkürzungen: DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; ORR: Gesamtansprechrate.

In Bezug auf die Zeit bis zum Ansprechen (HR: 1,31 (95 %-KI [0,66; 2,61]); p = 0,4160; siehe Abbildung 16), der Dauer des Ansprechens (HR: 1,94 (95 %-KI [0,63; 5,97]); p = 0,2390; siehe Abbildung 17) sowie der Zeit bis zur Krankheitskontrolle (HR: 1,44 (95 %-KI [0,96; 2,16]); p = 0,0751; siehe Abbildung 18) ergaben sich innerhalb der Vinflunin-Population keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (1. Datenschnitt).



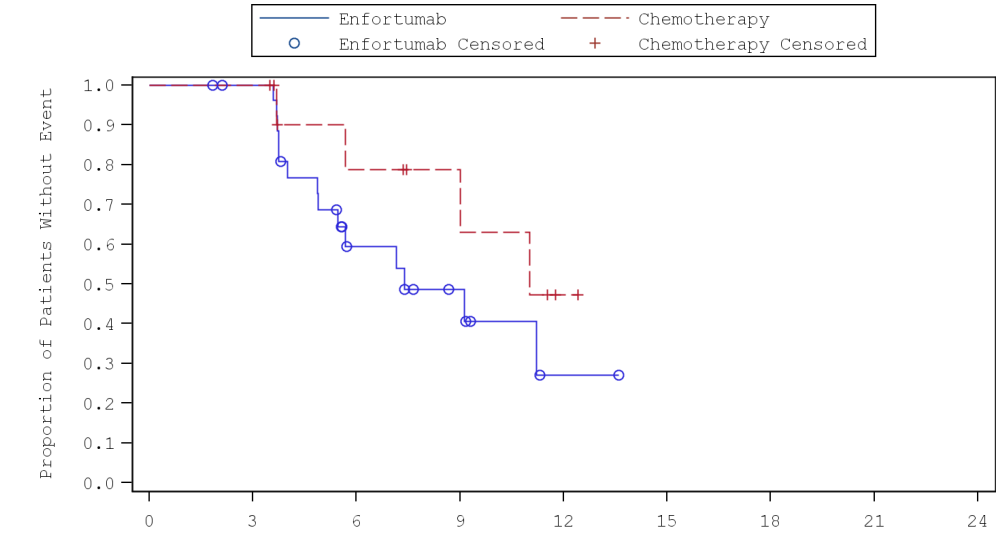

No. of Subjects at Risk

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Enfortumab: | 28 | 3 | 0 | 0 |
| Chemotherapy: | 12 | 1 | 0 | 0 |

Enfortumab vs Chemotherapy
Hazard Ratio (95% CI): 1.311 (0.659, 2.607)
P-value: 0.41600

Enfortumab Median (95% CI): 1.82 (1.71, 1.91)
Chemotherapy Median (95% CI): 1.91 (1.74, 2.14)

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (ORR)“ (mRES) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (21)




No. of Subjects at Risk

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Enfortumab: | 28 | 26 | 11 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Chemotherapy: | 12 | 12 | 7 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Enfortumab vs Chemotherapy
Hazard Ratio (95% CI): 1.936 (0.627, 5.970)
P-value: 0.23904

Enfortumab Median (95% CI): 7.39 (4.90, NC)
Chemotherapy Median (95% CI): 11.01 (3.68, NC)

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ (mRES) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (21)

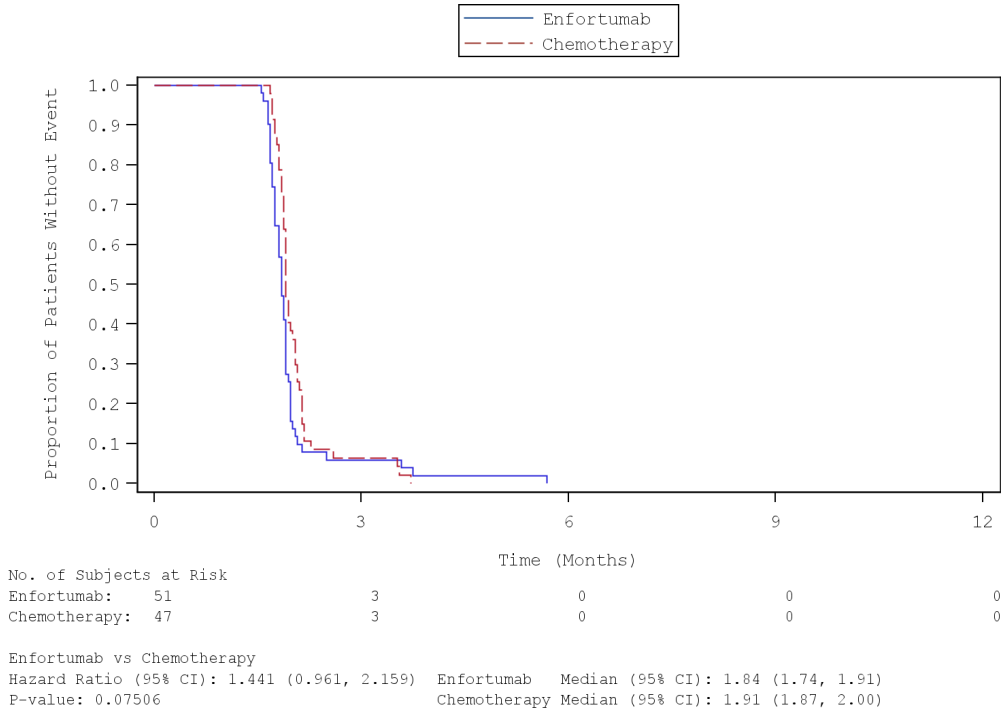



Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Krankheitskontrolle (DCR)“ (mRES) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (21)

#### 1.5.2.3.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeit- und binären Analysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$)

Die Bedingungen der hierarchischen Testprozedur sind ausschließlich für die „Krankheitskontrollrate“ und die „Zeit bis zum Ansprechen“ zur Berechnung der Anhebungsregel für den vorliegenden 1. Datenschnitt erfüllt. Für die Endpunkte „Ansprechrate“, „Dauer des Ansprechens“ und „Zeit bis zur Krankheitskontrolle“ wurde die Testprozedur nach Schritt 1 bzw. 2 gestoppt (12).

Der Behandlungsunterschied zwischen Enfortumab Vedotin und Vinflunin ist unter Berücksichtigung der Anhebungsregel weder für die Krankheitskontrollrate (85 %-KI [0,99; 1,37], p = 0,1908; 1. Datenschnitt siehe Tabelle 1-21) noch für die Zeit bis zum Ansprechen statistisch signifikant (85 %-KI [0,79; 2,17], p = 0,4160; 1. Datenschnitt siehe Tabelle 1-22).

Tabelle 1-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitskontrollrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Testprozedur für die Krankheitskontrollrate zum 1. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:** Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,1908 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:** Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p < 0,0001 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:** Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP HR: 1,163 | nZP HR: 1,425 | ja |
| **Schritt 4:** Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,1503 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:** Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,985; 1,372] p = 0,1908** | | **nicht signifikant** |

Quelle: (12)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation)

Tabelle 1-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Testprozedur für die Zeit bis zum Ansprechen zum 1. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:** Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,4160 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:** Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0222 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:** Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP HR: 1,311 | nZP HR: 1,510 | ja |
| **Schritt 4:** Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,7735 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:** Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,791; 2,172] p = 0,4160** | | **nicht signifikant** |

Quelle: (12)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation)

#### 1.5.2.4 Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT

Für die Symptomatik werden nachfolgende Analysen dargestellt:

- Rücklaufquote zum EORTC QLQ-C30
- Ergebnisse zu den Ereigniszeit- und MMRM-Analysen der Studie EV-301
- Ergebnisse zu den Ereigniszeit- und MMRM-Analysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur AHR15)

##### 1.5.2.4.1 Rücklaufquote zum EORTC QLQ-C30

Der Tabelle 1-23 können die Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-C30 zum 1. Datenschnitt entnommen werden. Zu Studienbeginn füllten 90,4 % (Enfortumab Vedotin) bzw. 89,7 % (Vinflunin) der Patienten den Fragebogen aus. Innerhalb der nachfolgenden Visiten lag die Rücklaufquote meist zwischen 40–60 %. Insgesamt war der Rücklauf im Enfortumab Vedotin-Behandlungsarm im Vergleich zum Vinflunin-Arm geringfügig höher.

Tabelle 1-25: Rücklaufquote zur Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Visite** | **Enfortumab Vedotin n/N (%)** | **Vinflunin n/N (%)** |
|---|---|---|
| Studienbeginn | 66/73 (90,4 %) | 70/78 (89,7 %) |
| Woche 1 | 12/73 (16,4 %) | 6/76 (7,9 %) |
| Woche 2 | 33/71 (46,5 %) | 26/75 (34,7 %) |
| Woche 3 | 37/69 (53,6 %) | 30/74 (40,5 %) |
| Woche 4 | 31/67 (46,3 %) | 35/74 (47,3 %) |
| Woche 5 | 39/64 (60,9 %) | 29/68 (42,6 %) |
| Woche 6 | 35/62 (56,5 %) | 27/65 (41,5 %) |
| Woche 7 | 33/62 (53,2 %) | 31/64 (48,4 %) |
| Woche 8 | 29/61 (47,5 %) | 26/62 (41,9 %) |
| Woche 9 | 35/58 (60,3 %) | 27/60 (45,0 %) |
| Woche 10 | 32/56 (57,1 %) | 30/56 (53,6 %) |
| Woche 11 | 29/55 (52,7 %) | 29/56 (51,8 %) |
| Woche 12 | 25/54 (46,3 %) | 26/52 (50,0 %) |
| Woche 24 | 7/40 (17,5 %) | 11/30 (36,7 %) |
| Woche 36 | 4/19 (21,1 %) | 5/12 (41,7 %) |
| Woche 48 | 1/8 (12,5 %) | 3/6 (50,0 %) |
| Woche 60 | 0/4 (0,0 %) | 1/3 (33,3 %) |
| Woche 72 | 0/1 (0,0 %) | 0/0 (0,0 %) |
| Visite bei Behandlungsende | 22/73 (30,1 %) | 35/78 (44,9 %) |
| 30 Tage Nachbeobachtung | 10/73 (13,7 %) | 13/78 (16,7 %) |

Quelle: (1)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
Abkürzungen: n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse.

#### 1.5.2.4.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeit- und MMRM-Analysen der Studie EV-301

Tabelle 1-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| Endpunkt Studie | Enfortumab Vedotin | | Vinflunin | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b] |
| **Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| EV-301 | 43/73 (58,9) | 0,85 [0,53; 1,28] | 44/78 (56,4) | 0,72 [0,43; 0,99] | 0,89 [0,59; 1,36] p = 0,5979 |
| **Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)** | | | | | |
| EV-301 | 33/73 (45,2) | 1,54 [0,95; 5,52] | 37/78 (47,4) | 1,12 [0,72; 1,71] | 0,78 [0,49; 1,24] p = 0,2937 |
| | | | | | |
| **Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| EV-301 | 31/73 (42,5) | 1,68 [0,99; n. e.] | 29/78 (37,2) | 1,74 [0,99; n. e.] | 0,99 [0,60; 1,64] p = 0,9625 |
| **Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)** | | | | | |
| EV-301 | 31/73 (42,5) | 1,68 [0,99; n. e.] | 29/78 (37,2) | 1,74 [0,99; n. e.] | 0,99 [0,60; 1,64] p = 0,9625 |
| | | | | | |
| **Schmerz (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| EV-301 | 32/73 (43,8) | 2,14 [0,85; 6,21] | 38/78 (48,7) | 1,15 [0,53; 1,51] | 0,68 [0,42; 1,08] p = 0,1009 |
| **Schmerz (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)** | | | | | |
| EV-301 | 32/73 (43,8) | 2,14 [0,85; 6,21] | 38/78 (48,7) | 1,15 [0,53; 1,51] | 0,68 [0,42; 1,08] p = 0,1009 |
| | | | | | |
| **Atemnot (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| EV-301 | 20/73 (27,4) | n. e. [1,68; n. e.] | 34/78 (43,6) | 1,71 [0,79; 3,19] | 0,51 [0,29; 0,89] p = 0,0143 |
| **Atemnot (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)** | | | | | |
| EV-301 | 20/73 (27,4) | n. e. [1,68; n. e.] | 34/78 (43,6) | 1,71 [0,79; 3,19] | 0,51 [0,29; 0,89] p = 0,0143 |
| | | | | | |
| **Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| EV-301 | 28/73 (38,4) | 5,42 [1,28; 9,07] | 35/78 (44,9) | 1,02 [0,53; 1,77] | 0,61 [0,37; 1,00] p = 0,0477 |
| **Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)** | | | | | |
| EV-301 | 28/73 (38,4) | 5,42 [1,28; 9,07] | 35/78 (44,9) | 1,02 [0,53; 1,77] | 0,61 [0,37; 1,00] p = 0,0477 |

| Endpunkt Studie | Enfortumab Vedotin | | Vinflunin | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b] |
| **Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| EV-301 | 34/73 (46,6) | 1,51 [0,79; 5,32] | 36/78 (46,2) | 1,08 [0,56; 1,77] | 0,84 [0,52; 1,34] p = 0,4508 |
| **Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)** | | | | | |
| EV-301 | 34/73 (46,6) | 1,51 [0,79; 5,32] | 36/78 (46,2) | 1,08 [0,56; 1,77] | 0,84 [0,52; 1,34] p = 0,4508 |
| | | | | | |
| **Obstipation (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| EV-301 | 29/73 (39,7) | 2,43 [1,18; n. e.] | 30/78 (38,5) | 1,48 [0,72; n. e.] | 0,78 [0,47; 1,31] p = 0,3525 |
| **Obstipation (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)** | | | | | |
| EV-301 | 29/73 (39,7) | 2,43 [1,18; n. e.] | 30/78 (38,5) | 1,48 [0,72; n. e.] | 0,78 [0,47; 1,31] p = 0,3525 |
| | | | | | |
| **Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| EV-301 | 29/73 (39,7) | 6,83 [0,79; 9,33] | 19/78 (24,4) | n. e. [2,17; n. e.] | 1,91 [1,07; 3,43] p = 0,0261 |
| **Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)** | | | | | |
| EV-301 | 29/73 (39,7) | 6,83 [0,79; 9,33] | 19/78 (24,4) | n. e. [2,17; n. e.] | 1,91 [1,07; 3,43] p = 0,0261 |
| | | | | | |
| **Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| EV-301 | 12/73 (16,4) | n. e. [6,21; n. e.] | 18/78 (23,1) | n. e. [2,40; n. e.] | 0,65 [0,31; 1,36] p = 0,2481 |
| **Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)** | | | | | |
| EV-301 | 12/73 (16,4) | n. e. [6,21; n. e.] | 18/78 (23,1) | n. e. [2,40; n. e.] | 0,65 [0,31; 1,36] p = 0,2481 |

Quelle: (23, 24)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.
Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse.

In Bezug auf die Symptomatik „Atemnot“, „Schlaflosigkeit“ und „Diarrhö“ konnte jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Für die übrigen Symptome zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Während sich hinsichtlich der Dimension Atemnot (HR: 0,51 (95 %-KI [0,29; 0,89]); p = 0,0143) und Schlaflosigkeit (HR: 0,61 (95 %-KI [0,37; 1,00]); p = 0,0477) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von

Enfortumab Vedotin ergab, trat eine Verschlechterung der Diarrhö um mindestens zehn Punkte statistisch signifikant früher unter Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Vinflunin ein (HR: 1,91 (95 %-KI [1,07; 3,43]); p = 0,0261) ein (1. Datenschnitt).

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Responderschwelle ≥ 15 Punkte gemäß Methodenpapier 6.0 bestätigt (1. Datenschnitt).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zu den Auswertungen auf Basis der Responderschwelle ≥ 15 Punkte finden sich im Anhang „Modul4A – Statistik-Outputs zum Anhang4-G3“ (25).

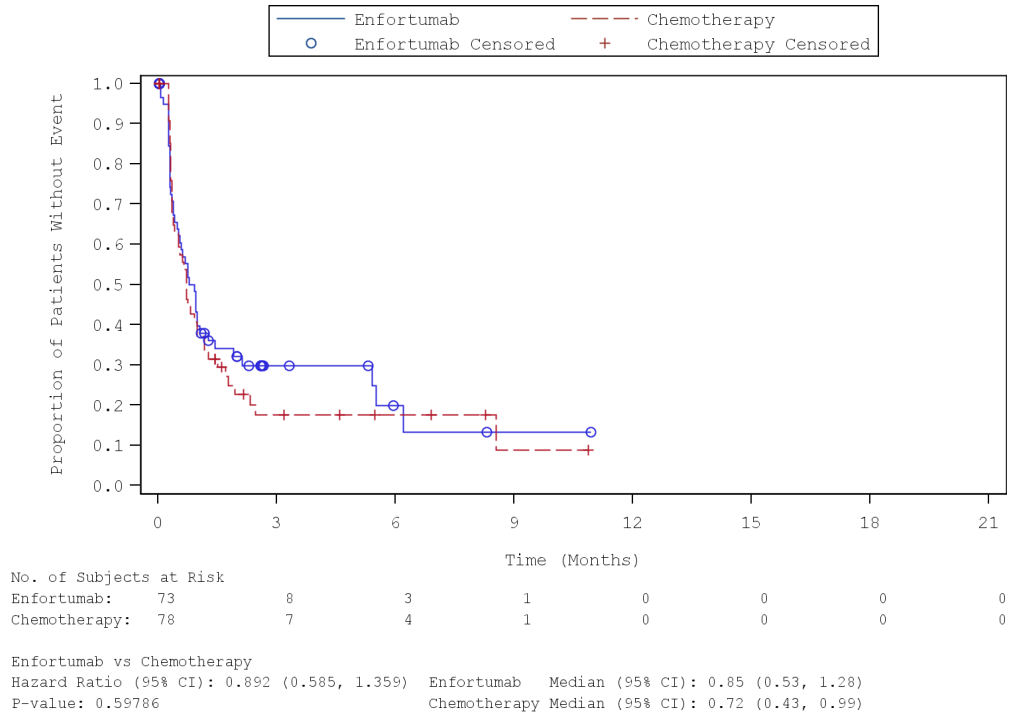



Abbildung 19:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

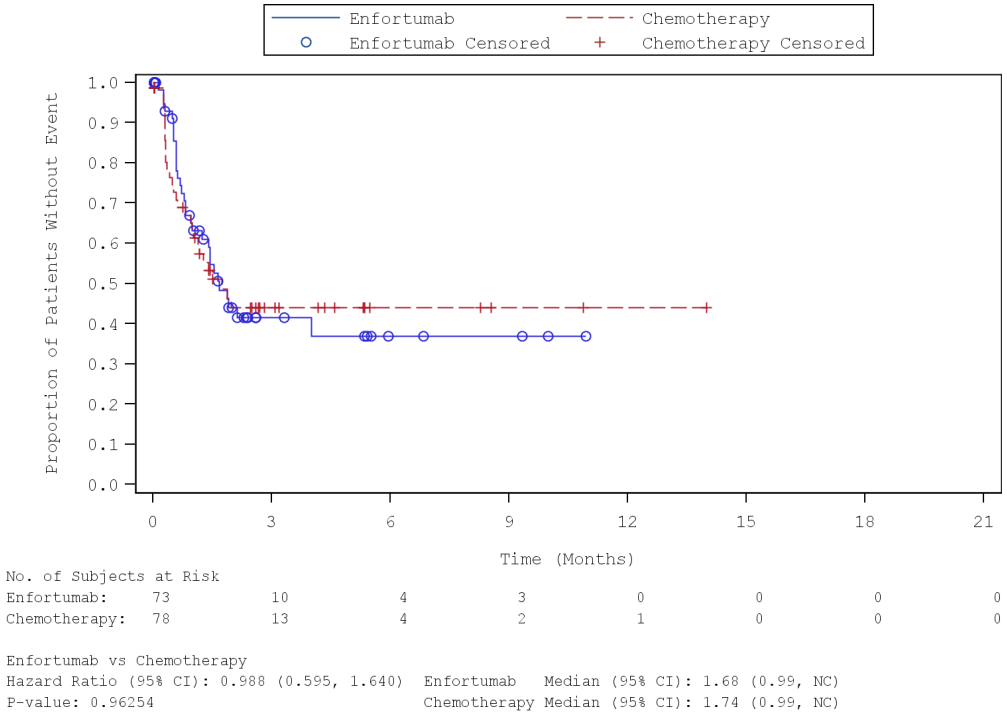



Abbildung 20:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Übelkeit und Erbrechen (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

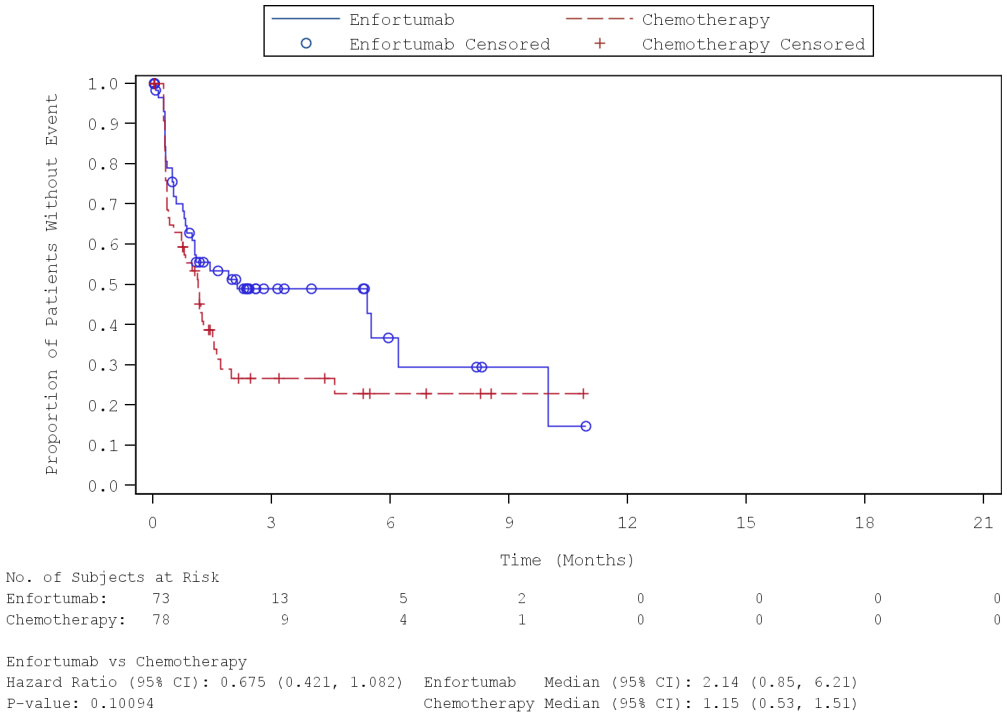



Abbildung 21:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schmerz (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

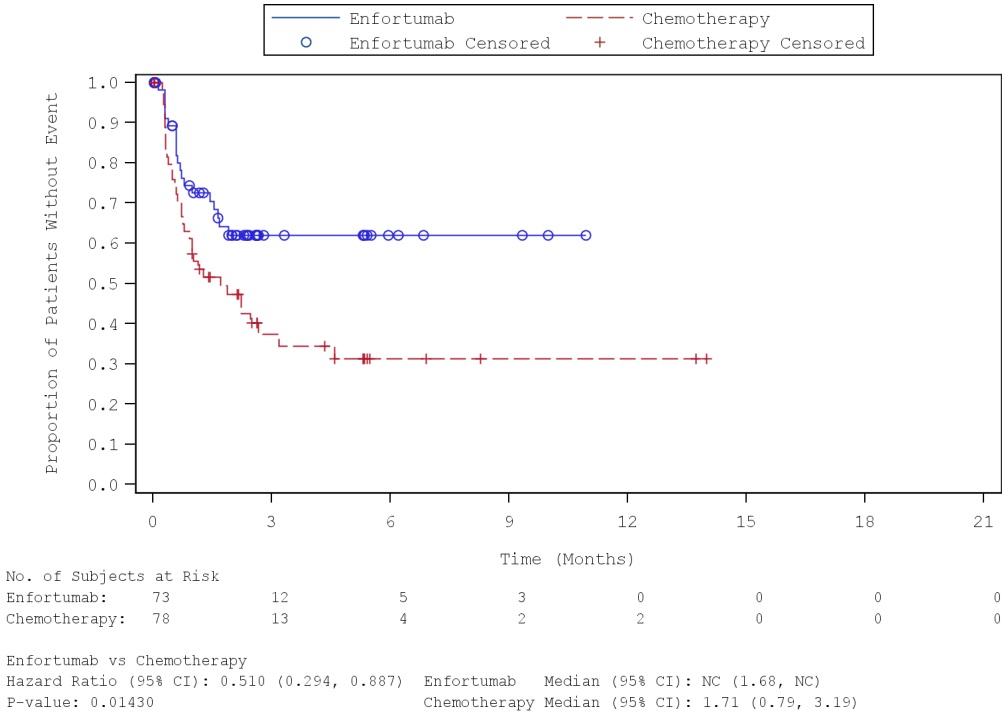



Abbildung 22:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Atemnot (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

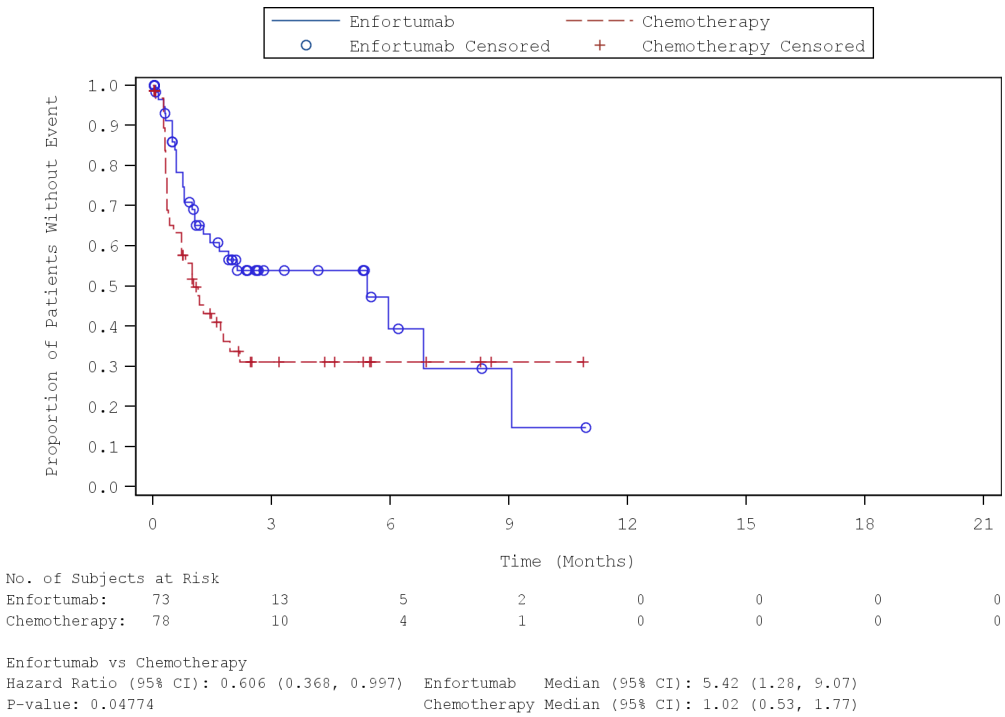



Abbildung 23:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

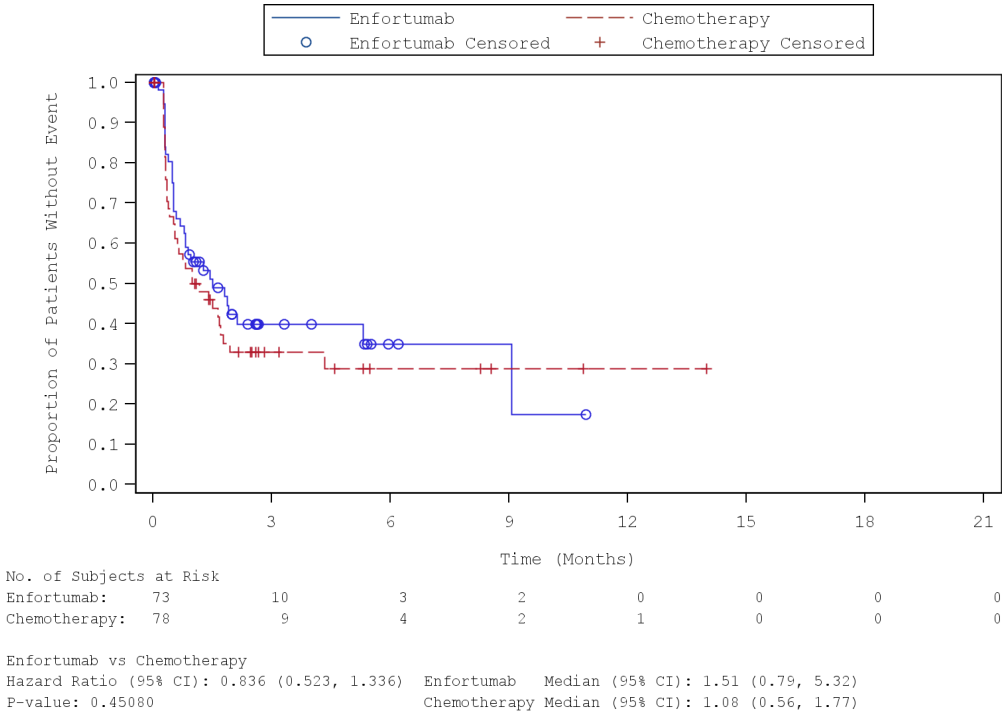



Abbildung 24:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

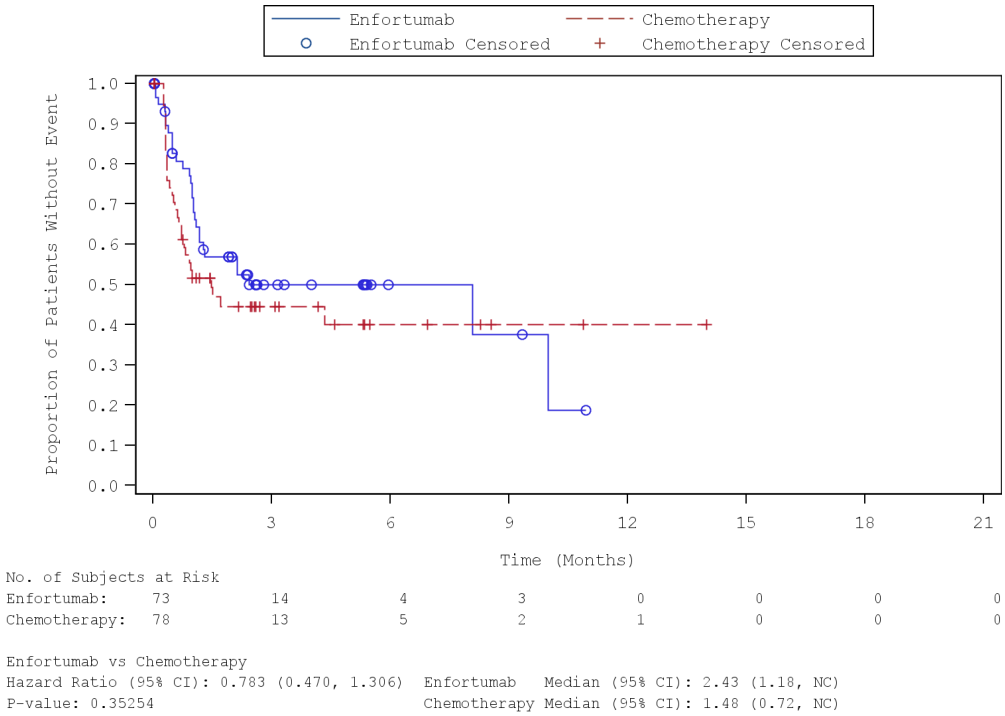



Abbildung 25:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Obstipation (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

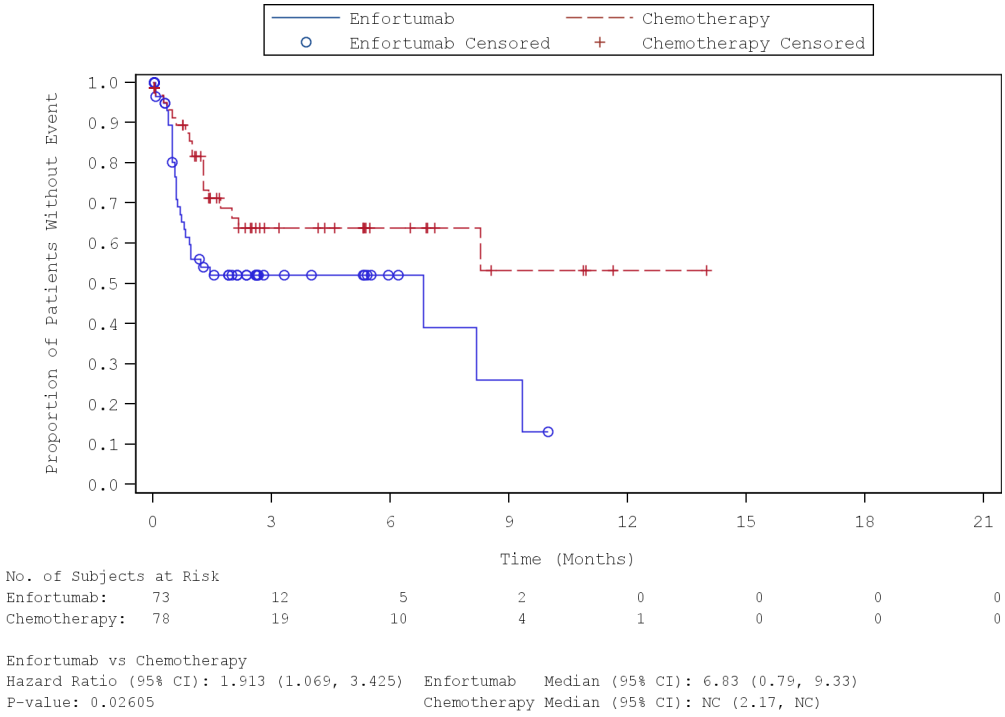



Abbildung 26:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Diarrhö (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

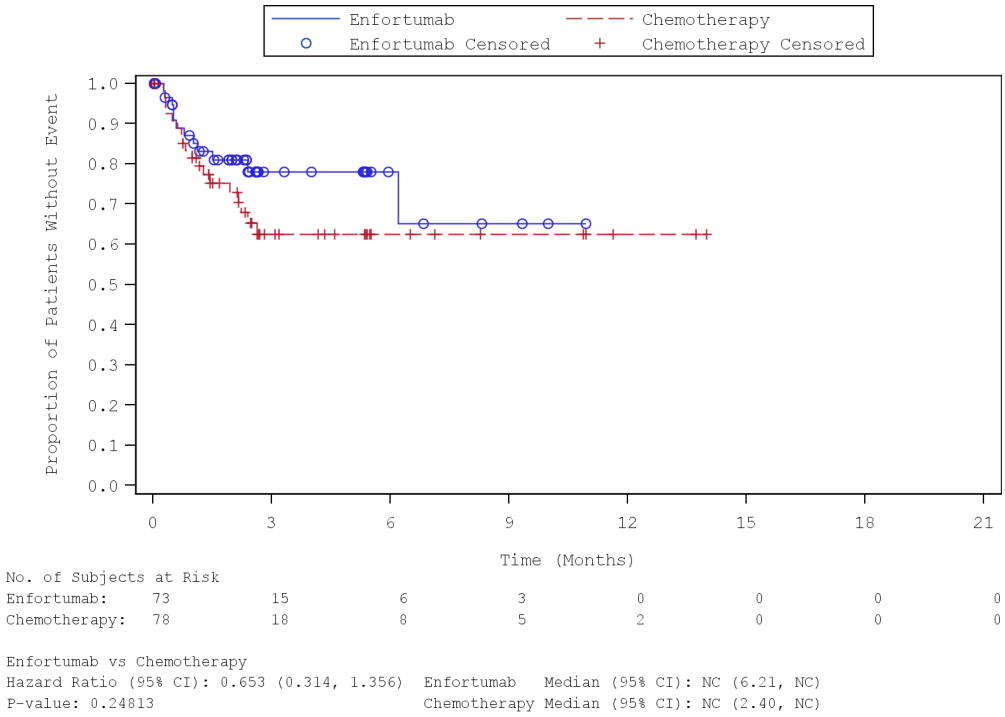



Abbildung 27:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

Tabelle 1-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| Endpunkt Studie | Enfortumab Vedotin | | | Vinflunin | | | Enfortumab Vedotin vs. 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) |
| **Fatigue** | | | | | | | | |
| EV-301 | 52 | 33,33 (28,26) | 6,02 (2,25) | 47 | 39,95 (29,73) | 14,68 (2,35) | -8,66 [-15,10; -2,22] p = 0,0088 | -0,37 [-0,77; 0,02] |
| **Übelkeit und Erbrechen** | | | | | | | | |
| EV-301 | 52 | 3,85 (11,72) | 5,37 (1,31) | 47 | 5,67 (11,14) | 3,76 (1,37) | 1,61 [-2,14; 5,36] p = 0,3963 | 0,10 [-0,29; 0,50] |
| **Schmerz** | | | | | | | | |
| EV-301 | 52 | 39,74 (28,99) | -7,71 (1,97) | 47 | 32,62 (29,68) | 6,79 (2,06) | -14,51 [-20,15; -8,86] p < 0,0001 | -0,66 [-1,07; -0,26] |
| **Atemnot** | | | | | | | | |
| EV-301 | 52 | 12,82 (19,97) | 4,32 (2,33) | 47 | 21,99 (28,89) | 8,35 (2,44) | -4,03 [-10,71; 2,66] p = 0,2354 | -0,17 [-0,56; 0,22] |
| **Schlaflosigkeit** | | | | | | | | |
| EV-301 | 52 | 25,00 (27,91) | 1,50 (2,11) | 47 | 26,24 (30,25) | 9,83 (2,21) | -8,33 [-14,37; -2,29] p = 0,0072 | -0,34 [-0,73; 0,06] |
| **Appetitverlust** | | | | | | | | |
| EV-301 | 52 | 21,79 (27,12) | 8,27 (2,82) | 47 | 26,24 (31,03) | 14,60 (2,96) | -6,33 [-14,42; 1,75] p = 0,1237 | -0,21 [-0,61; 0,18] |
| **Obstipation** | | | | | | | | |
| EV-301 | 52 | 18,59 (28,33) | 0,93 (2,54) | 47 | 26,95 (30,80) | 8,34 (2,66) | -7,41 [-14,70; -0,13] p = 0,0462 | -0,28 [-0,67; 0,12] |

| Endpunkt<br>Studie | Enfortumab Vedotin | | | Vinflunin | | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | *Baseline*<br>Mittelwert (SD) | Delta<br>LS-*Mean* (SE) | N | *Baseline*<br>Mittelwert (SD) | Delta<br>LS-*Mean* (SE) | LS-MD (95 %-KI)<br>p-Wert | Hedges' g<br>(95 %-KI) |
| **Diarrhö** | | | | | | | | |
| EV-301 | 52 | 6,41 (17,51) | 6,23 (1,77) | 47 | 5,67 (14,44) | 2,27 (1,85) | 3,96 [-1,11; 9,03]<br>p = 0,1249 | 0,18<br>[-0,21; 0,57] |
| **Finanzielle Schwierigkeiten** | | | | | | | | |
| EV-301 | 52 | 8,33 (17,31) | -1,30 (1,46) | 47 | 6,38 (16,50) | 3,73 (1,53) | -5,03 [-9,22; -0,84]<br>p = 0,0190 | -0,34<br>[-0,73; 0,05] |

Quelle: (27)

1. Datenschnitt: 15.07.2020

Abkürzungen: LS-MD: *Least Square-Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler (*standard error*).

Auf Basis des MMRM-Modells zeigte sich zum 1. Datenschnitt bei fünf (Fatigue, Schmerz, Schlaflosigkeit, Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten) der neun Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin. Für die übrigen vier Symptomskalen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden. Der Effekt in der Schmerzskala war anhand des Hedges´g (SMD: -0,66 (95 %-KI [-1,07; -0,26]) als klinisch relevant einzustufen.

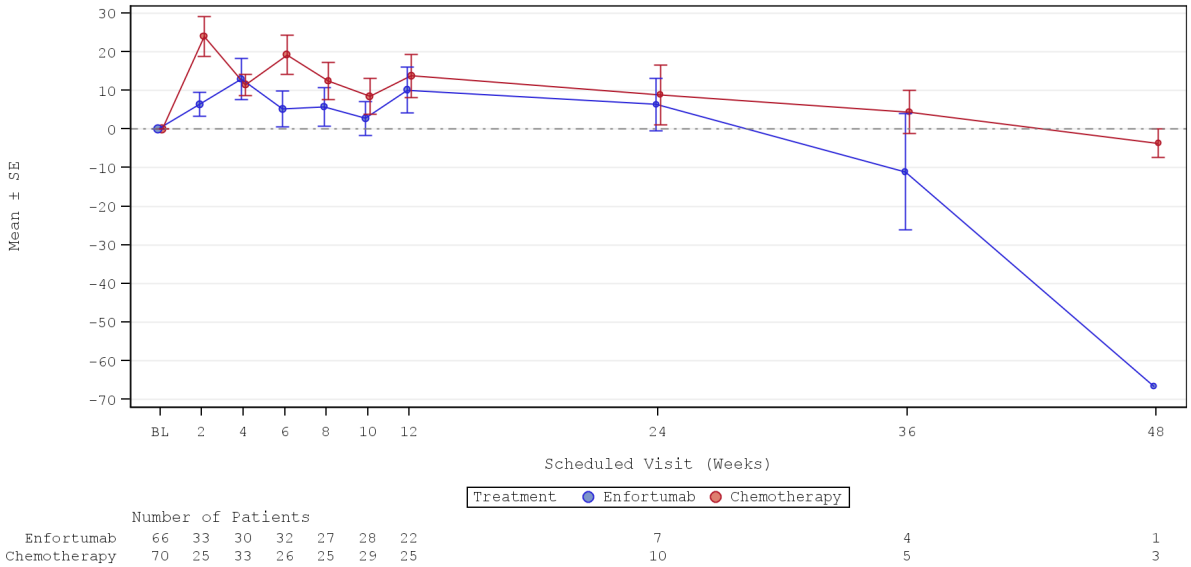



Abbildung 28: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Fatigue“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

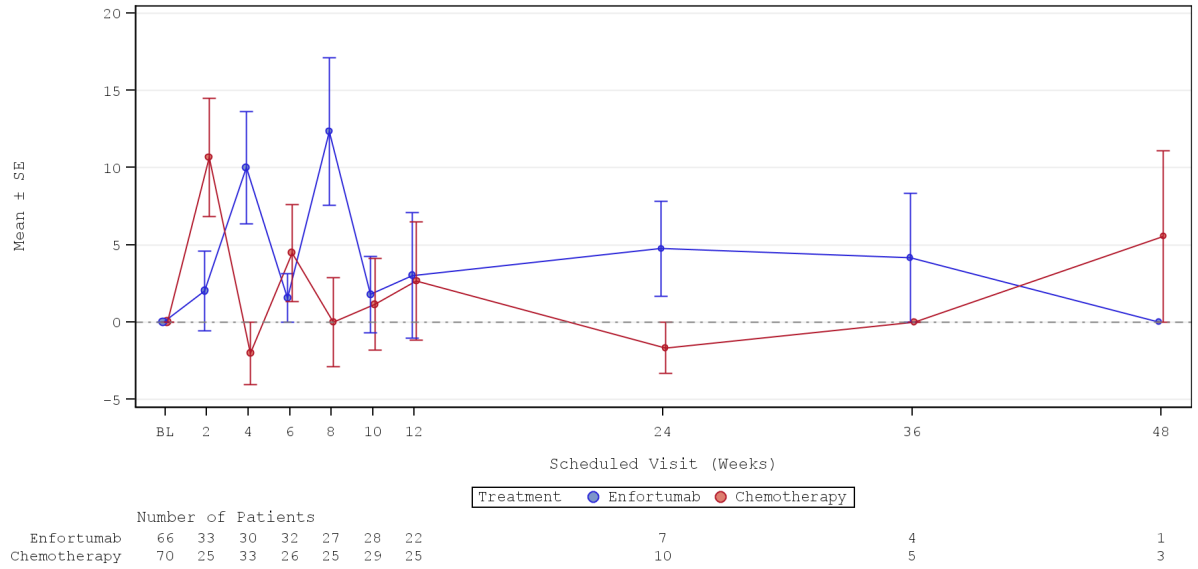



Abbildung 29: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Übelkeit und Erbrechen“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

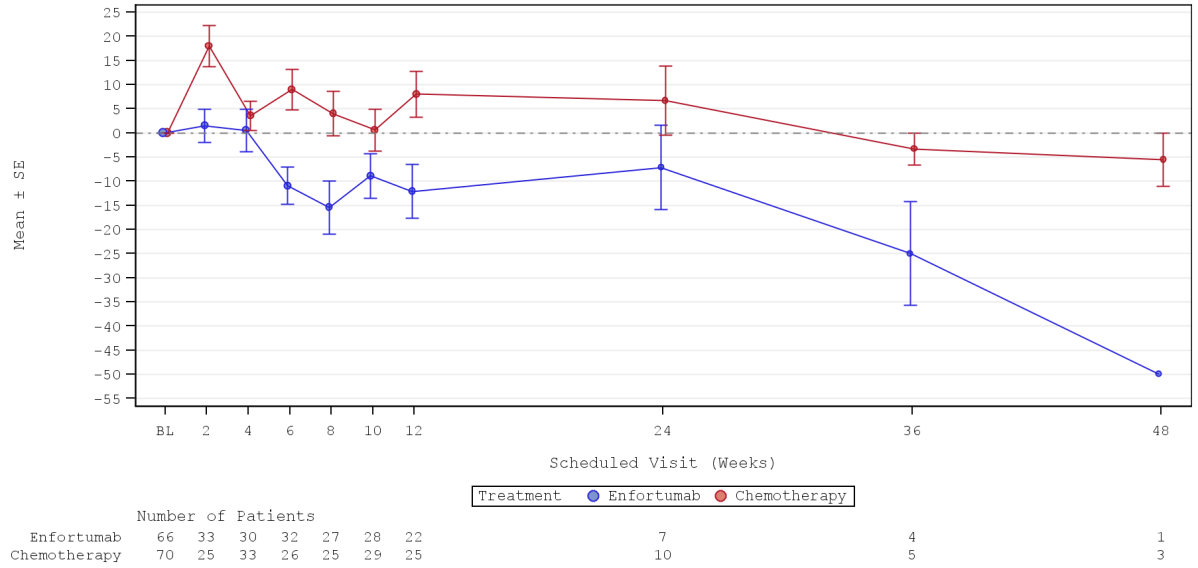
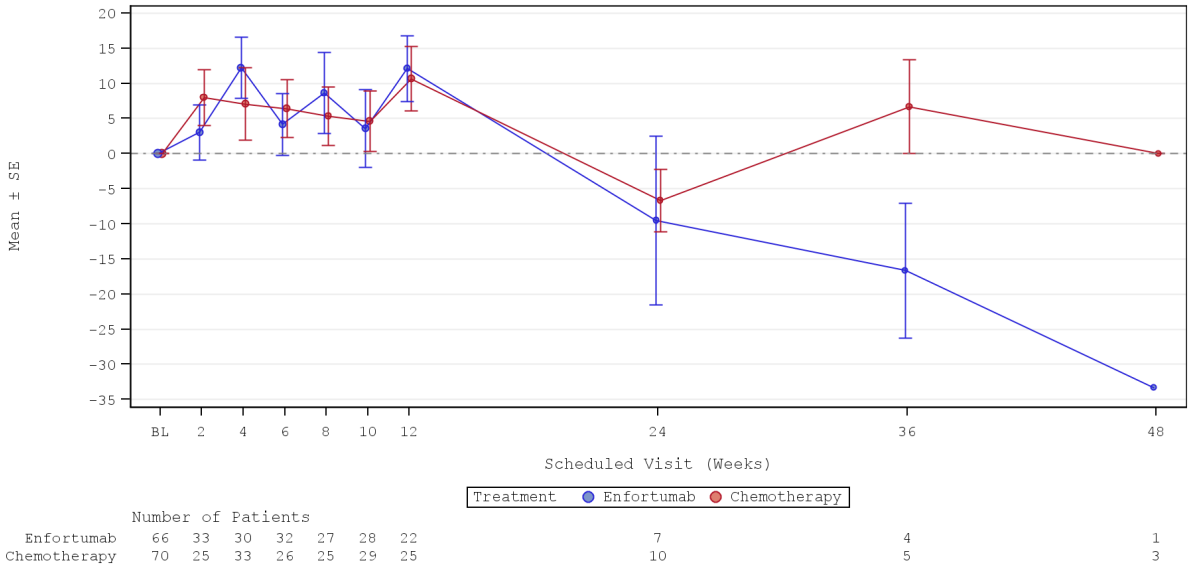


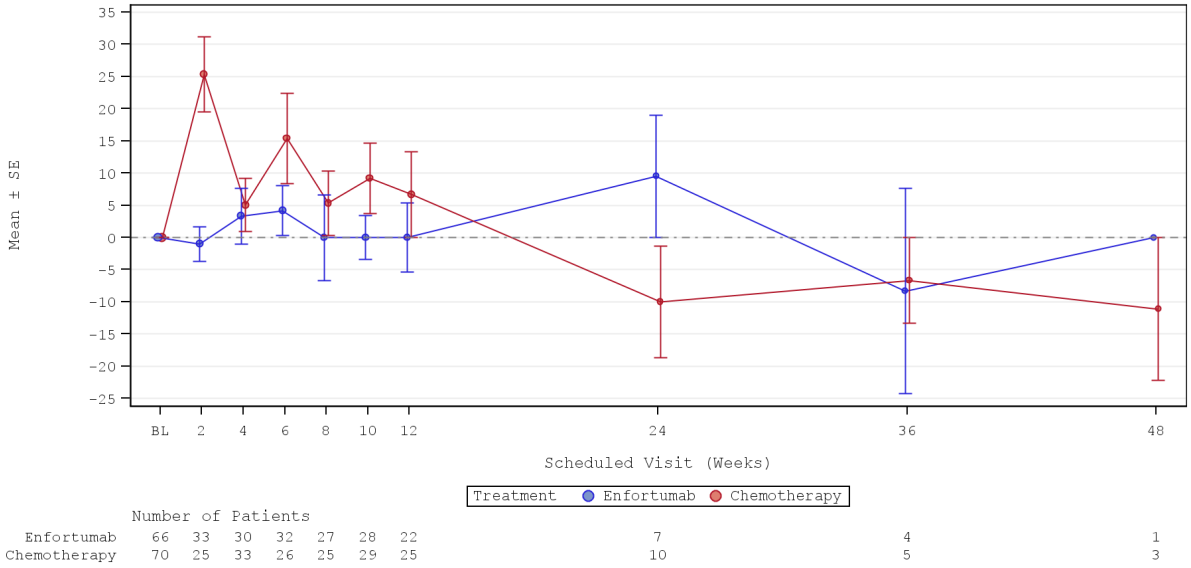

Abbildung 30: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Schmerz“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)




Number of Patients

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Enfortumab | 66 | 33 | 30 | 32 | 27 | 28 | 22 | 7 | 4 | 1 |
| Chemotherapy | 70 | 25 | 33 | 26 | 25 | 29 | 25 | 10 | 5 | 3 |

Abbildung 31: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Atemnot“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)




Number of Patients

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Enfortumab | 66 | 33 | 30 | 32 | 27 | 28 | 22 | 7 | 4 | 1 |
| Chemotherapy | 70 | 25 | 33 | 26 | 25 | 29 | 25 | 10 | 5 | 3 |

Abbildung 32: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

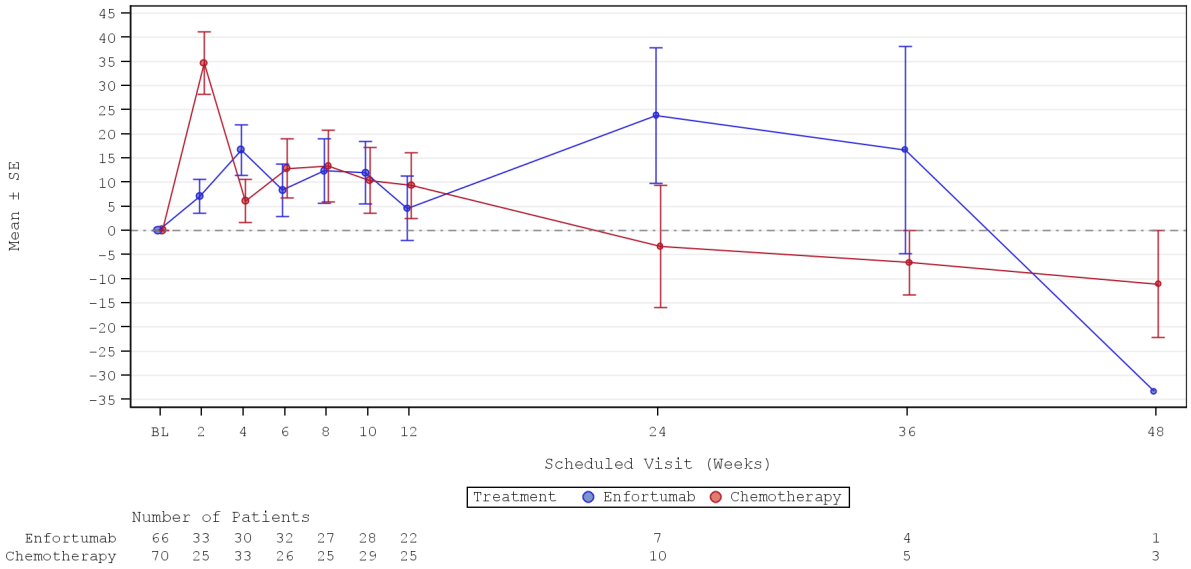



Abbildung 33: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Appetitverlust“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

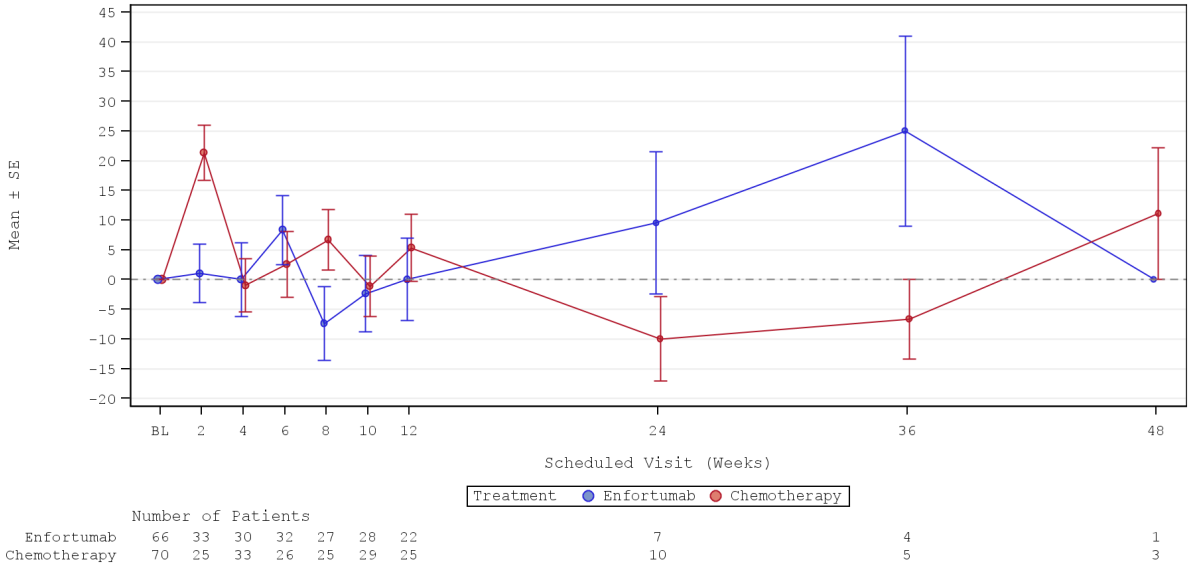
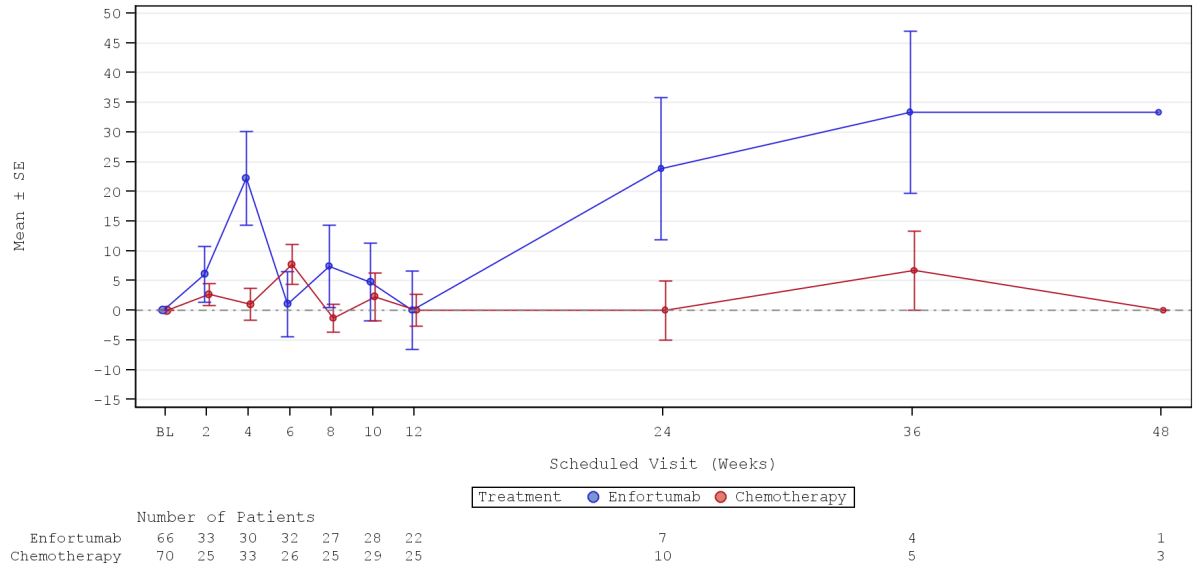


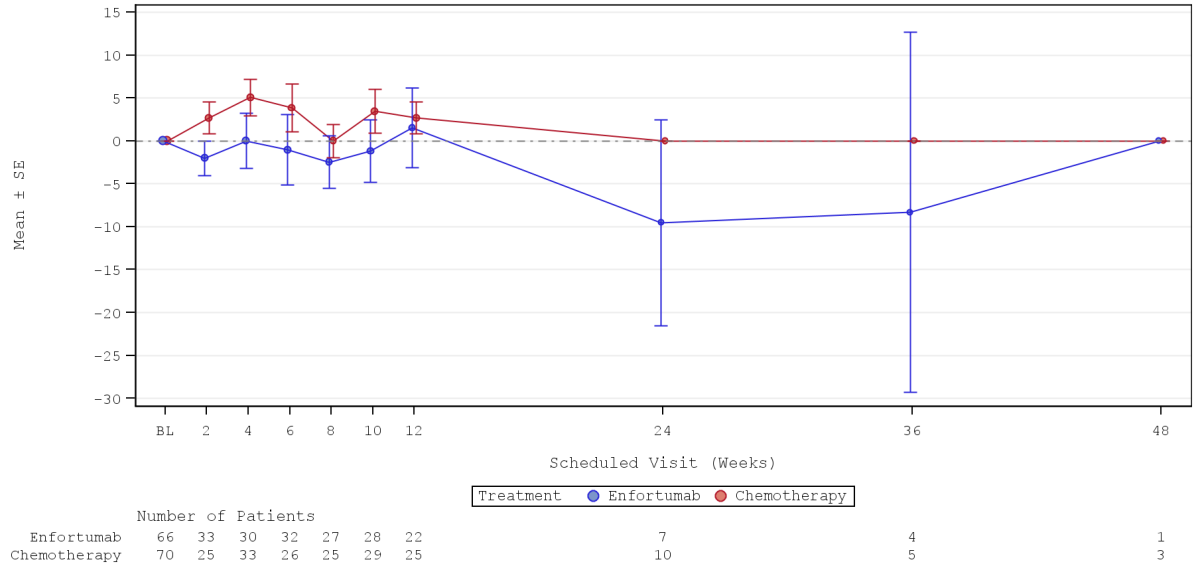

Abbildung 34: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Obstipation“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)




Number of Patients

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Enfortumab | 66 | 33 | 30 | 32 | 27 | 28 | 22 | 7 | 4 | 1 |
| Chemotherapy | 70 | 25 | 33 | 26 | 25 | 29 | 25 | 10 | 5 | 3 |

Abbildung 35: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Diarrhö“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)




Number of Patients

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Enfortumab | 66 | 33 | 30 | 32 | 27 | 28 | 22 | 7 | 4 | 1 |
| Chemotherapy | 70 | 25 | 33 | 26 | 25 | 29 | 25 | 10 | 5 | 3 |

Abbildung 36: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

#### 1.5.2.4.3 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$)

Die Anhebungsregel konnte zum 1. Datenschnitt nicht für die Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 durchgeführt werden, da die Bedingungen für keine der Skalen vollständig erfüllt wurden (12).

#### 1.5.2.5 Endpunkt „EQ-5D VAS“ – RCT

Für den Gesundheitsstatus werden nachfolgende Analysen dargestellt:

- Rücklaufquote zur EQ-5D VAS
- Ergebnisse zu den Ereigniszeit- und MMRM-Analysen der Studie EV-301
- Ergebnisse zu den Ereigniszeit- und MMRM-Analysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur AHR15)

##### 1.5.2.5.1 Rücklaufquote zur EQ-5D VAS

Der Tabelle 1-26 können die Rücklaufquoten zum EQ-5D VAS zum 1. Datenschnitt entnommen werden. Zu Studienbeginn füllten 90,4 % (Enfortumab Vedotin) bzw. 89,7 % (Vinflunin) der Patienten den Fragenbogen aus. Innerhalb der nachfolgenden Visiten lag die Rücklaufquote meist zwischen 40–60 %. Insgesamt war der Rücklauf im Enfortumab Vedotin-Behandlungsarm im Vergleich zum Vinflunin-Arm geringfügig höher.

Tabelle 1-28: Rücklaufquote zum EQ-5D VAS (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Visite** | **Enfortumab Vedotin n/N (%)** | **Vinflunin n/N (%)** |
|---|---|---|
| Studienbeginn | 66/73 (90,4 %) | 70/78 (89,7 %) |
| Woche 1 | 13/73 (17,8 %) | 7/76 (9,2 %) |
| Woche 2 | 35/71 (49,3 %) | 27/75 (36,0 %) |
| Woche 3 | 37/69 (53,6 %) | 30/74 (40,5 %) |
| Woche 4 | 31/67 (46,3 %) | 35/74 (47,3 %) |
| Woche 5 | 39/64 (60,9 %) | 30/68 (44,1 %) |
| Woche 6 | 35/62 (56,5 %) | 27/65 (41,5 %) |
| Woche 7 | 33/62 (53,2 %) | 31/64 (48,4 %) |
| Woche 8 | 29/61 (47,5 %) | 27/62 (43,5 %) |
| Woche 9 | 35/58 (60,3 %) | 27/60 (45,0 %) |
| Woche 10 | 32/56 (57,1 %) | 30/56 (53,6 %) |
| Woche 11 | 29/55 (52,7 %) | 29/56 (51,8 %) |
| Woche 12 | 25/54 (46,3 %) | 26/52 (50,0 %) |
| Woche 24 | 7/40 (17,5 %) | 11/30 (36,7 %) |
| Woche 36 | 4/19 (21,1 %) | 6/12 (50,0 %) |
| Woche 48 | 1/8 (12,5 %) | 3/6 (50,0 %) |
| Woche 60 | 0/4 (0,0 %) | 1/3 (33,3 %) |
| Woche 72 | 0/1 (0,0 %) | 0/0 (0,0 %) |
| Visite bei Behandlungsende | 22/73 (30,1 %) | 35/78 (44,9 %) |
| 30 Tage Nachbeobachtung | 10/73 (13,7 %) | 13/78 (16,7 %) |

Quelle: (1)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
Abkürzungen: n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse.

#### 1.5.2.5.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeit- und MMRM-Analysen der Studie EV-301

Tabelle 1-29: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS" – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| Endpunkt Studie | Enfortumab Vedotin | | Vinflunin | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b] |
| **EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm)** | | | | | |
| EV-301 | 44/73 (60,3) | 1,03 [0,72; 2,00] | 43/78 (55,1) | 0,99 [0,53; 1,61] | 0,76 [0,50; 1,16] p = 0,1988 |
| **EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm)** | | | | | |
| EV-301 | 41/73 (56,2) | 1,12 [0,72; 2,14] | 43/78 (55,1) | 1,05 [0,56; 1,71] | 0,73 [0,48; 1,13] p = 0,1538 |
| **EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 mm; Sensitivitätsanalyse)** | | | | | |
| EV-301 | 35/73 (47,9) | 2,14 [0,92; 6,83] | 35/78 (44,9) | 1,61 [0,99; 2,14] | 0,81 [0,51; 1,29] p = 0,3771 |

Quelle: (29-31)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.
Abkürzungen: EQ-5D: *European Quality of Life Five Domain;* HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; VAS: *Visual Analogue Scale*.

In Bezug auf den Gesundheitsstatus gemäß EQ-5D VAS zeigte sich zum 1. Datenschnitt für keine der MIDs bzw. für die Responderschwelle ≥ 15 mm ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Abbildung 37 bis Abbildung 39).

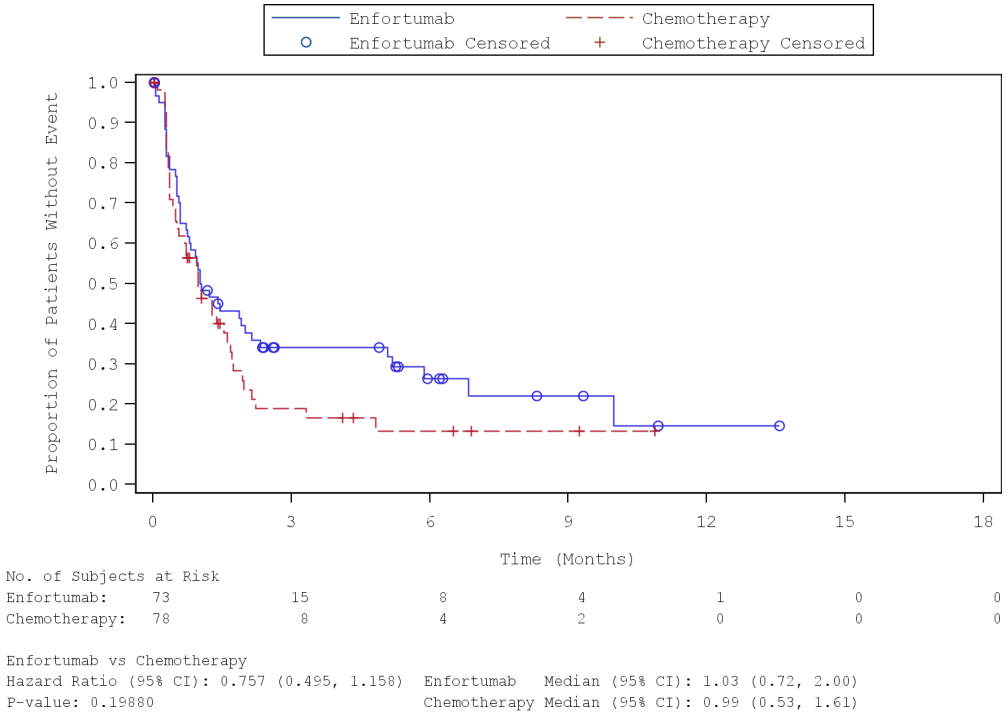



Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (32)

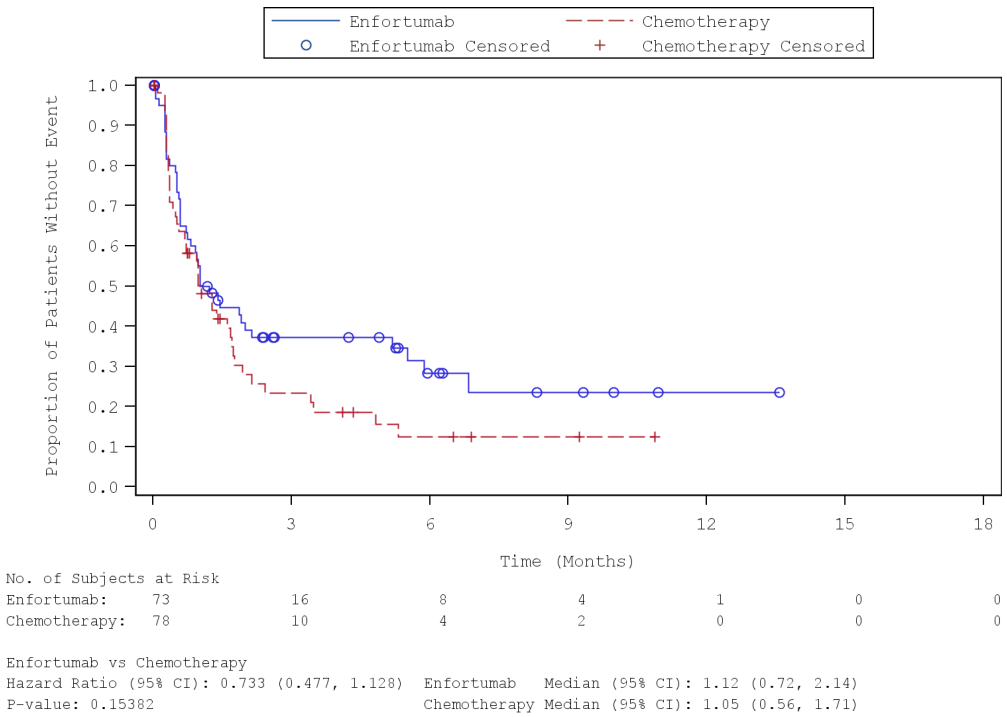



Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (33)

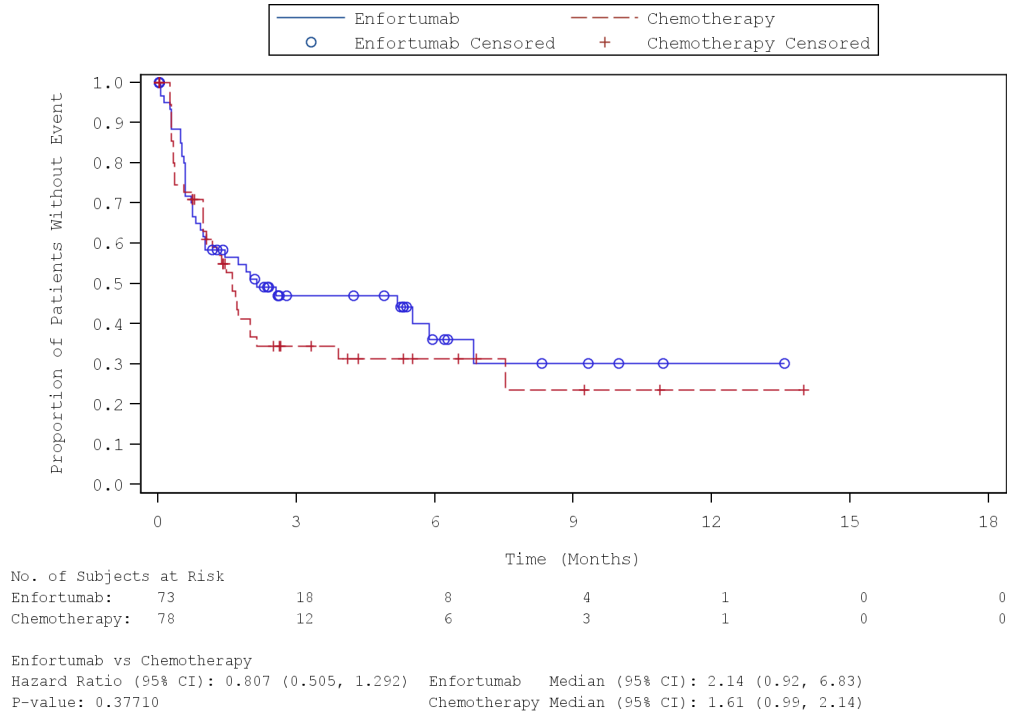



Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 mm)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (34)

Tabelle 1-30: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie** | **Enfortumab Vedotin** | | | **Vinflunin** | | | **Enfortumab Vedotin vs. 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)** |
| **EQ-5D VAS** | | | | | | | | |
| EV-301 | 52 | 68,67 (17,29) | -2,57 (1,55) | 47 | 62,62 (21,93) | -3,44 (1,62) | 0,87 [-3,58; 5,32]<br>p = 0,6994 | 0,06<br>[-0,34; 0,45] |

Quelle: (27)

1. Datenschnitt: 15.07.2020

Abkürzungen: EQ-5D: *European Quality of Life Five Domain*; LS-MD: *Least Square-Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler (*standard error*); VAS. *Visual Analogue Scale*.

Auch auf Basis des MMRM-Modells ergaben sich zum 1. Datenschnitt keine Unterschiede im EQ-5D VAS.

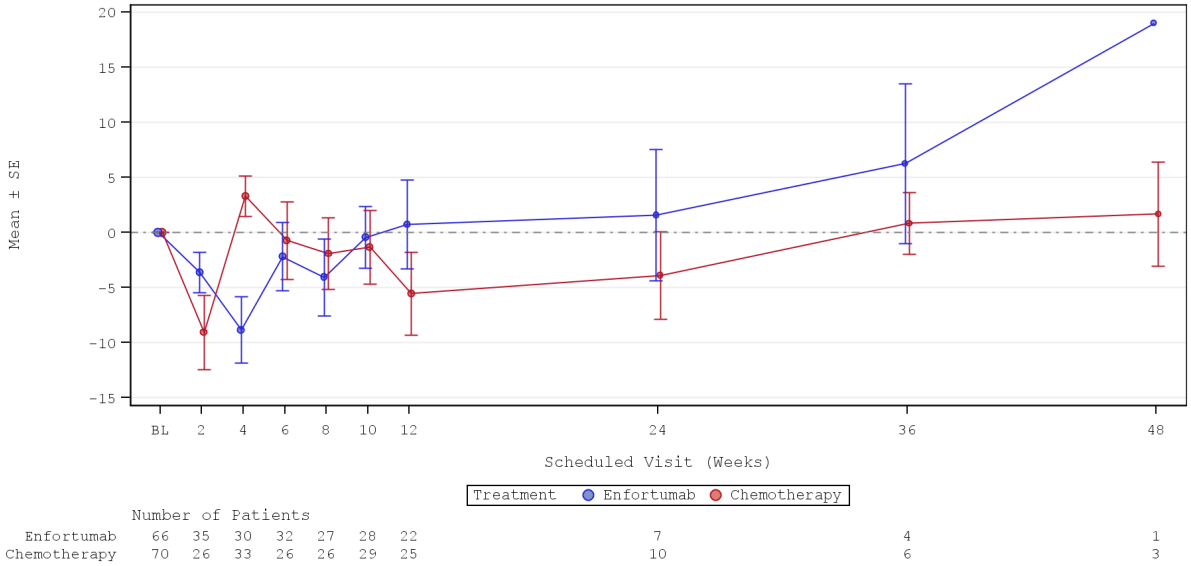



Abbildung 40: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

#### 1.5.2.5.3 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur AHR$_{15}$)

Die Anhebungsregel konnte zum 1. Datenschnitt nicht für die EQ-5D VAS durchgeführt werden, da die Bedingungen für keine der definierten MIDs vollständig erfüllt wurden (12).

### 1.5.3 Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT

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

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden nachfolgende Analysen dargestellt:

- Ergebnisse zu den Ereigniszeit- und MMRM-Analysen der Studie EV-301
- Ergebnisse zu den Ereigniszeit- und MMRM-Analysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur AHR15)

Die Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-C30 können dem Abschnitt 1.5.2.4 entnommen werden.

##### 1.5.3.1.1 Ergebnisse zu den Ereigniszeit- und MMRM-Analysen der Studie EV-301

Tabelle 1-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| Endpunkt<br>Studie | Enfortumab Vedotin | | Vinflunin | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N<br>(%) | Median<br>[95 %-KI]<br>Monate | n/N<br>(%) | Median<br>[95 %-KI]<br>Monate | HR[a] [95 %-KI]<br>p-Wert[b] |
| **Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| EV-301 | 34/73<br>(46,6) | 1,74<br>[0,95; 5,95] | 37/78<br>(47,4) | 0,99<br>[0,56; 1,77] | 0,77 [0,48; 1,23]<br>p = 0,2778 |
| **Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)** | | | | | |
| EV-301 | 34/73<br>(46,6) | 1,74<br>[0,95; 5,95] | 37/78<br>(47,4) | 0,99<br>[0,56; 1,77] | 0,77 [0,48; 1,23]<br>p = 0,2778 |
| | | | | | |
| **Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| EV-301 | 31/73<br>(42,5) | 2,43<br>[1,25; 5,52] | 33/78<br>(42,3) | 1,51<br>[0,79; 2,73] | 0,83 [0,51; 1,36]<br>p = 0,4664 |
| **Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)** | | | | | |
| EV-301 | 25/73<br>(34,2) | 5,52<br>[1,91; n. e.] | 27/78<br>(34,6) | 1,71<br>[0,99; n. e.] | 0,85 [0,49; 1,47]<br>p = 0,5735 |
| | | | | | |
| **Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| EV-301 | 40/73<br>(54,8) | 1,28<br>[0,79; 2,79] | 40/78<br>(51,3) | 0,79<br>[0,53; 1,38] | 0,83 [0,54; 1,29]<br>p = 0,4213 |
| **Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)** | | | | | |
| EV-301 | 40/73<br>(54,8) | 1,28<br>[0,79; 2,79] | 40/78<br>(51,3) | 0,79<br>[0,53; 1,38] | 0,83 [0,54; 1,29]<br>p = 0,4213 |

| Endpunkt Studie | Enfortumab Vedotin | | Vinflunin | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b] |
| **Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| EV-301 | 22/73 (30,1) | 5,95 [2,14; n. e.] | 33/78 (42,3) | 1,97 [0,99; 4,34] | 0,59 [0,34; 1,01] p = 0,0515 |
| **Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)** | | | | | |
| EV-301 | 22/73 (30,1) | 5,95 [2,14; n. e.] | 33/78 (42,3) | 1,97 [0,99; 4,34] | 0,59 [0,34; 1,01] p = 0,0515 |
| | | | | | |
| **Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| EV-301 | 26/73 (35,6) | 5,95 [1,45; n. e.] | 32/78 (41,0) | 1,28 [0,76; n. e.] | 0,71 [0,42; 1,19] p = 0,1902 |
| **Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)** | | | | | |
| EV-301 | 26/73 (35,6) | 5,95 [1,45; n. e.] | 32/78 (41,0) | 1,28 [0,76; n. e.] | 0,71 [0,42; 1,19] p = 0,1902 |
| | | | | | |
| **Soziale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| EV-301 | 32/73 (43,8) | 1,74 [0,95; 6,83] | 42/78 (53,8) | 0,82 [0,53; 1,51] | 0,60 [0,38; 0,95] p = 0,0284 |
| **Soziale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 15 Punkte; Sensitivitätsanalyse)** | | | | | |
| EV-301 | 32/73 (43,8) | 1,74 [0,95; 6,83] | 42/78 (53,8) | 0,82 [0,53; 1,51] | 0,60 [0,38; 0,95] p = 0,0284 |

Quelle: (23, 24)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.
Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 ergab sich für die Dimension „Soziale Funktion“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin (HR: 0,60 (95 %-KI [0,38; 0,95]), p = 0,0284; 1. Datenschnitt). Für die übrigen Dimensionen konnten keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden.

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Responderschwelle ≥ 15 Punkte gemäß Methodenpapier 6.0 bestätigt.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zu den Auswertungen auf Basis der Responderschwelle ≥ 15 Punkte finden sich im Anhang „Modul4A – Statistik-Outputs zum Anhang4-G3“ (25).

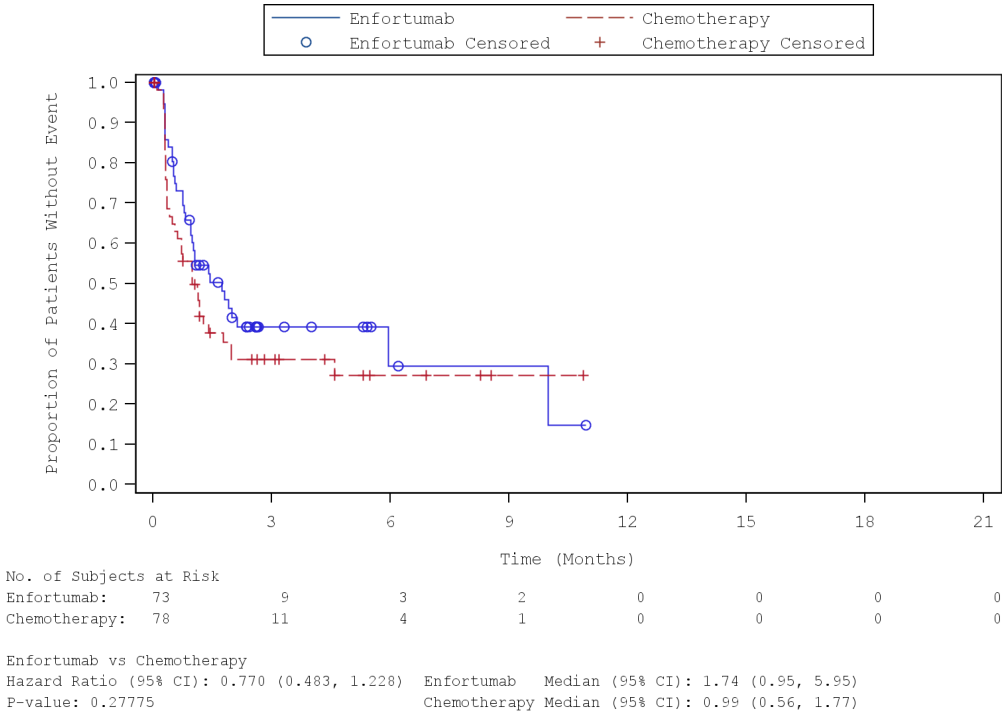



Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

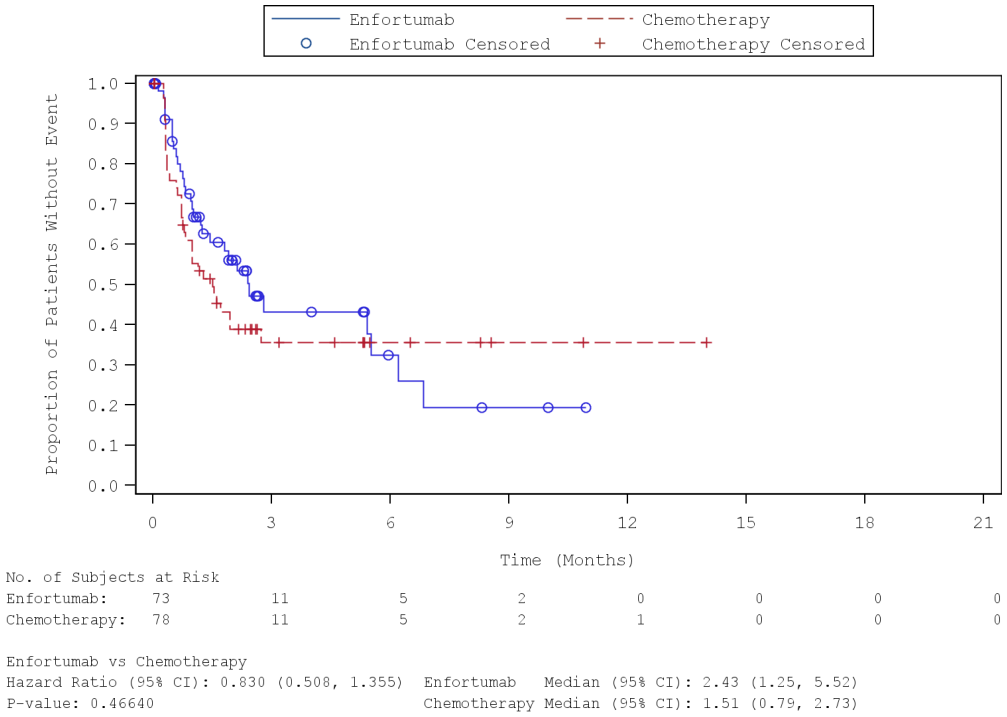



Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

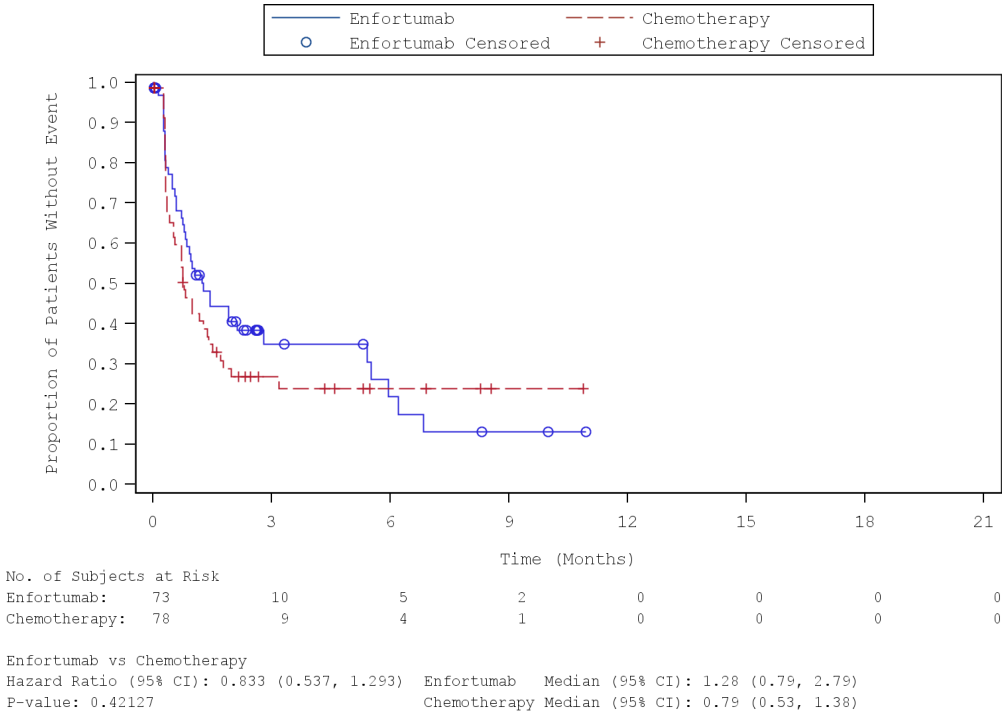



Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

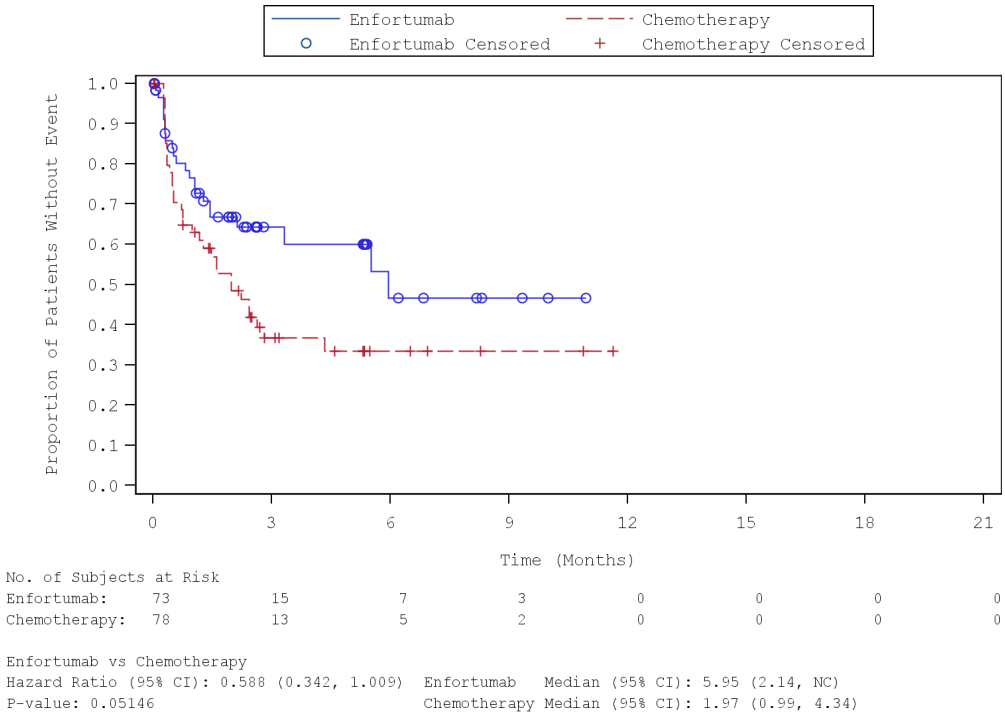



Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

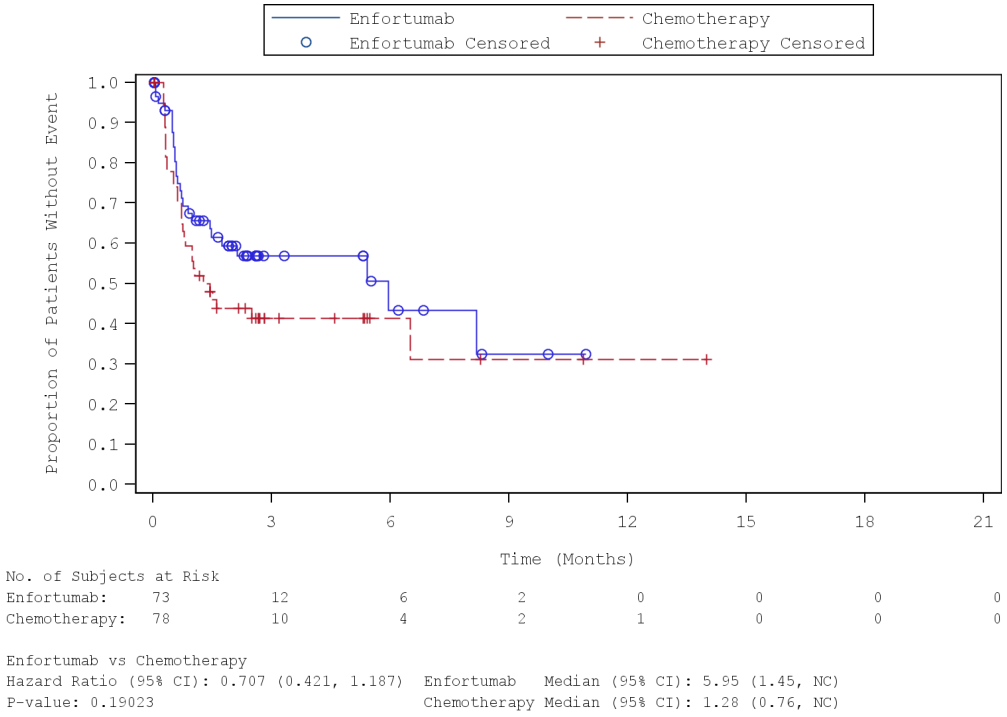



Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

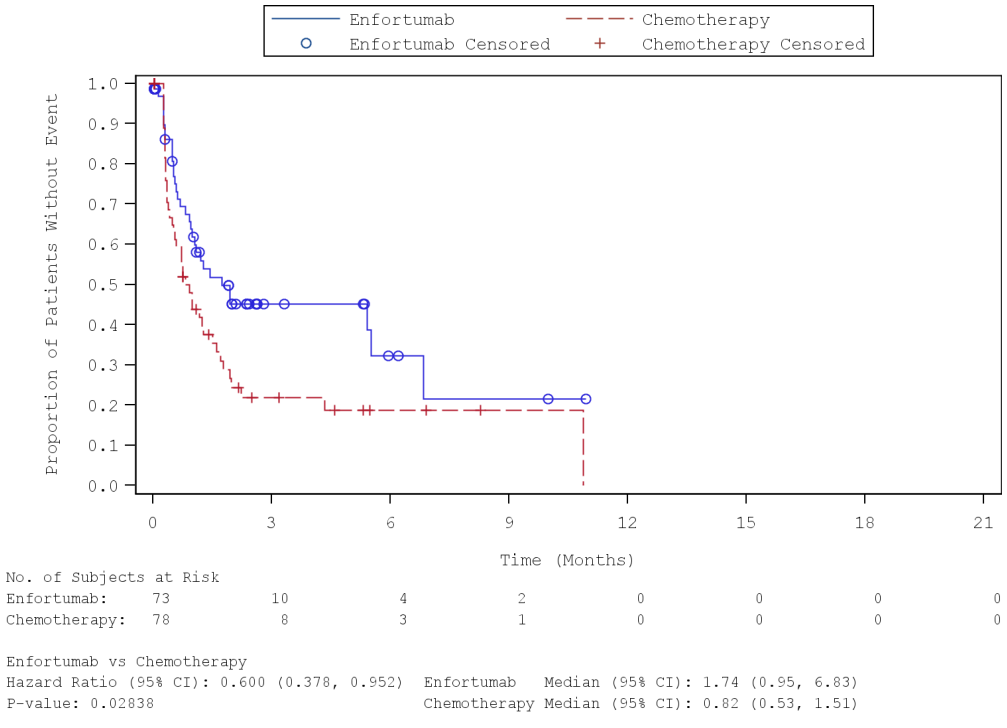



Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Soziale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

Tabelle 1-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| Endpunkt Studie | Enfortumab Vedotin | | | Vinflunin | | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N[a] | *Baseline* Mittelwert (SD) | Delta LS-*Mean* (SE) | N[a] | *Baseline* Mittelwert (SD) | Delta LS-*Mean* (SE) | LS-MD (95 %-KI) p-Wert | Hedges' g (95 %-KI) |
| **Globaler Gesundheitsstatus** | | | | | | | | |
| EV-301 | 52 | 64,90 (20,37) | -1,78 (1,57) | 47 | 59,93 (21,11) | -6,58 (1,64) | 4,80 [0,31; 9,29] p = 0,0364 | 0,30 [-0,09; 0,69] |
| **Körperliche Funktion** | | | | | | | | |
| EV-301 | 52 | 73,97 (22,99) | -3,08 (1,84) | 47 | 71,06 (24,37) | -6,88 (1,91) | 3,80 [-1,45; 9,06] p = 0,1544 | 0,22 [-0,17; 0,61] |
| **Rollenfunktion** | | | | | | | | |
| EV-301 | 52 | 74,04 (29,41) | -6,31 (2,41) | 47 | 67,38 (32,41) | -13,96 (2,52) | 7,65 [0,75; 14,55] p = 0,0301 | 0,30 [-0,09; 0,69] |
| **Emotionale Funktion** | | | | | | | | |
| EV-301 | 52 | 78,37 (20,96) | 3,99 (1,56) | 47 | 72,16 (24,34) | -3,48 (1,64) | 7,47 [2,99; 11,95] p = 0,0013 | 0,45 [0,05; 0,84] |
| **Kognitive Funktion** | | | | | | | | |
| EV-301 | 52 | 85,58 (20,08) | 0,10 (1,61) | 47 | 78,01 (24,60) | -0,75 (1,68) | 0,85 [-3,75; 5,45] p = 0,7152 | 0,05 [-0,34; 0,44] |
| **Soziale Funktion** | | | | | | | | |
| EV-301 | 52 | 79,17 (28,94) | -3,77 (2,29) | 47 | 71,63 (28,64) | -12,24 (2,40) | 8,47 [1,89; 15,04] p = 0,0120 | 0,36 [-0,03; 0,76] |

Quelle: (27)

1. Datenschnitt: 15.07.2020

Abkürzungen: LS-MD: *Least Square-Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler (*standard error*).

Auf Basis des MMRM-Modells ergaben sich zum 1. Datenschnitt ausschließlich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin in Bezug auf den globalen Gesundheitsstatus, die Rollenfunktion sowie die emotionale und soziale Funktion. Das jeweilige Konfidenzintervall zum Hedges´g lag jeweils oberhalb der Irrelevanzschwelle, sodass die beobachteten Effekte nicht von klinischer Relevanz waren. Hinsichtlich der körperlichen und kognitiven Funktion konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

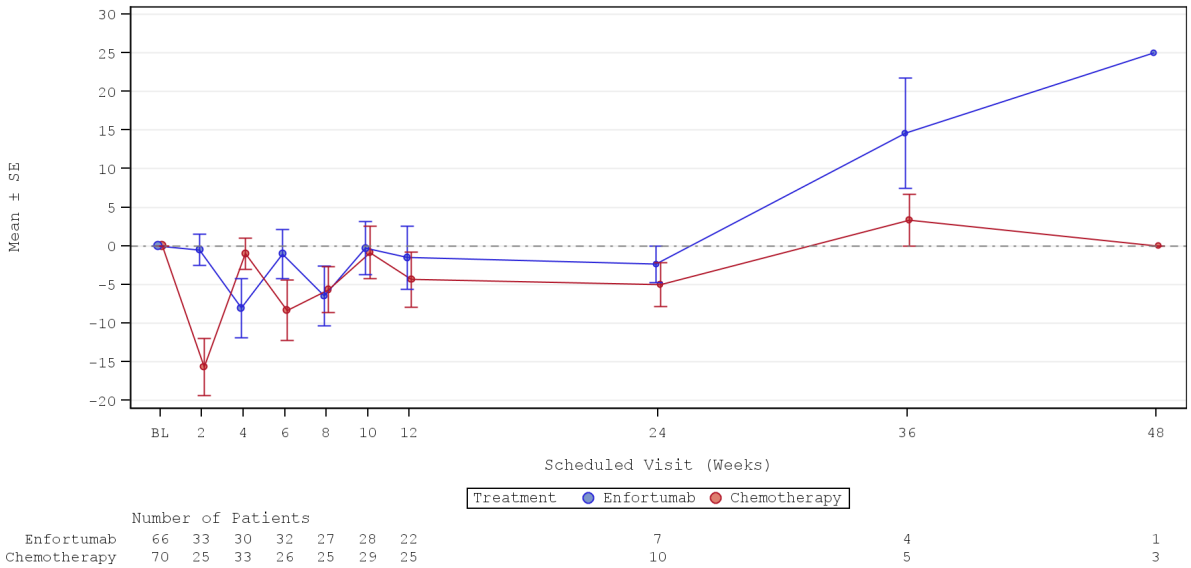



Abbildung 47: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Globaler Gesundheitsstatus“ – Vinflunin-Population (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

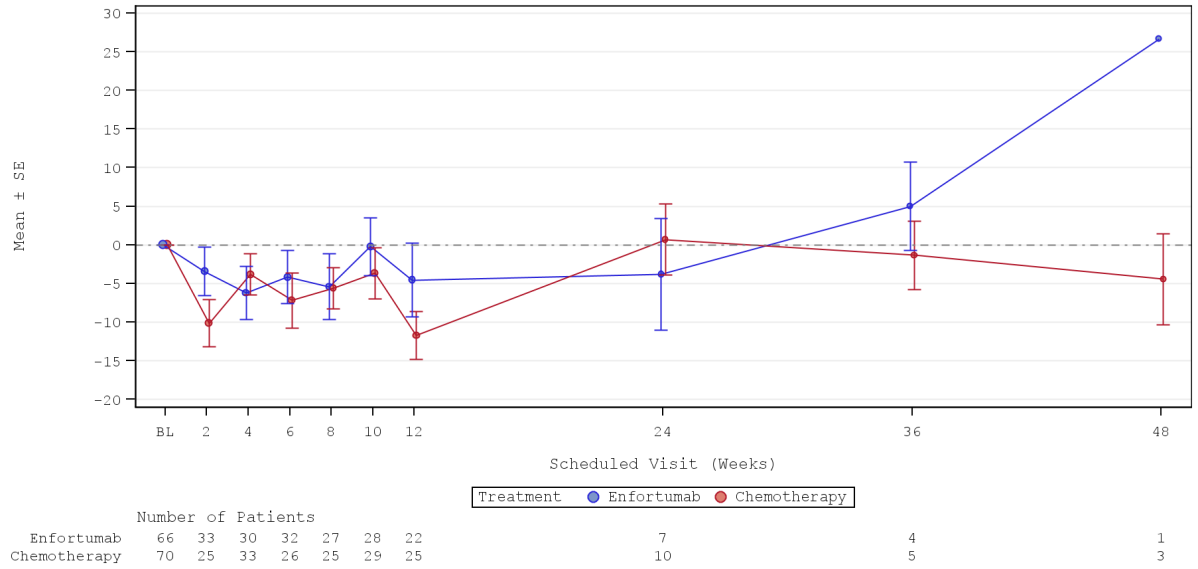



Abbildung 48: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Körperliche Funktion“ – Vinflunin-Population (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

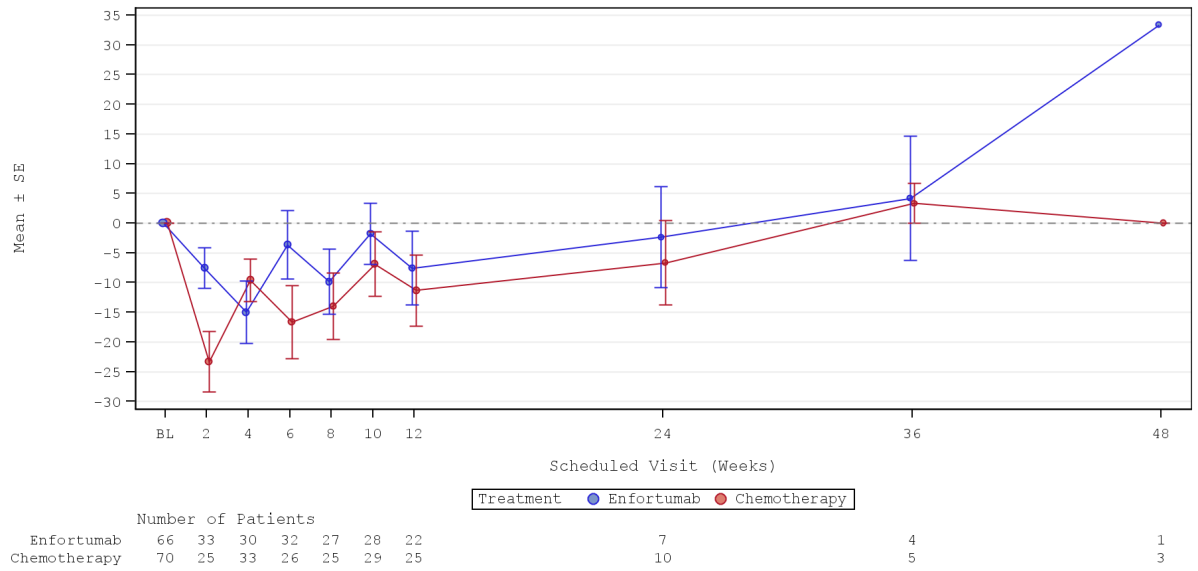



Abbildung 49: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Rollenfunktion“ – Vinflunin-Population (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

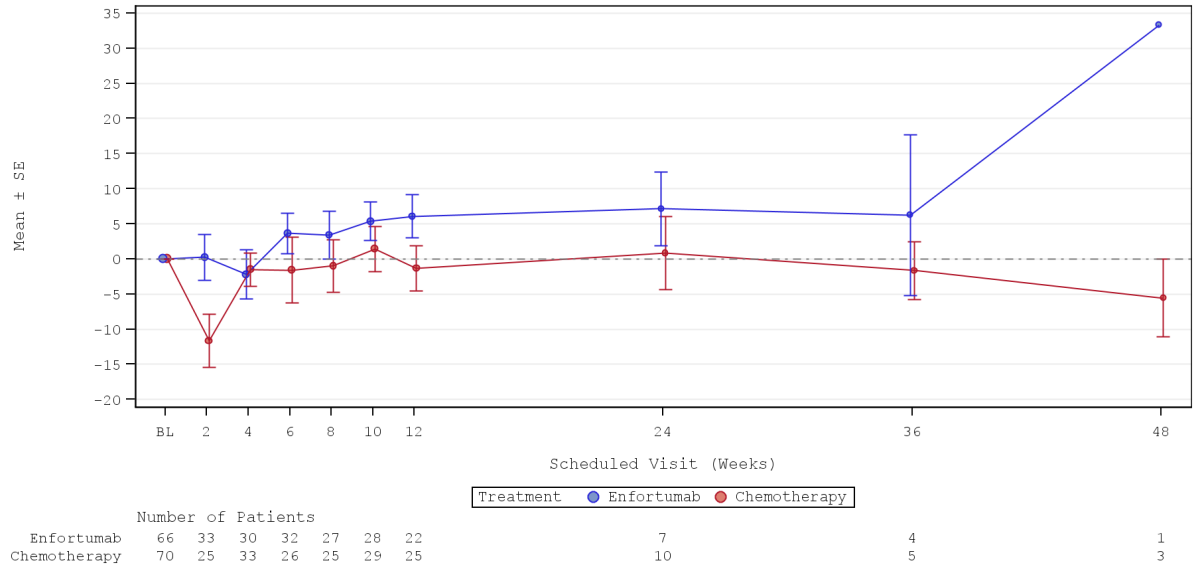



Abbildung 50: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Emotionale Funktion“ – Vinflunin-Population (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

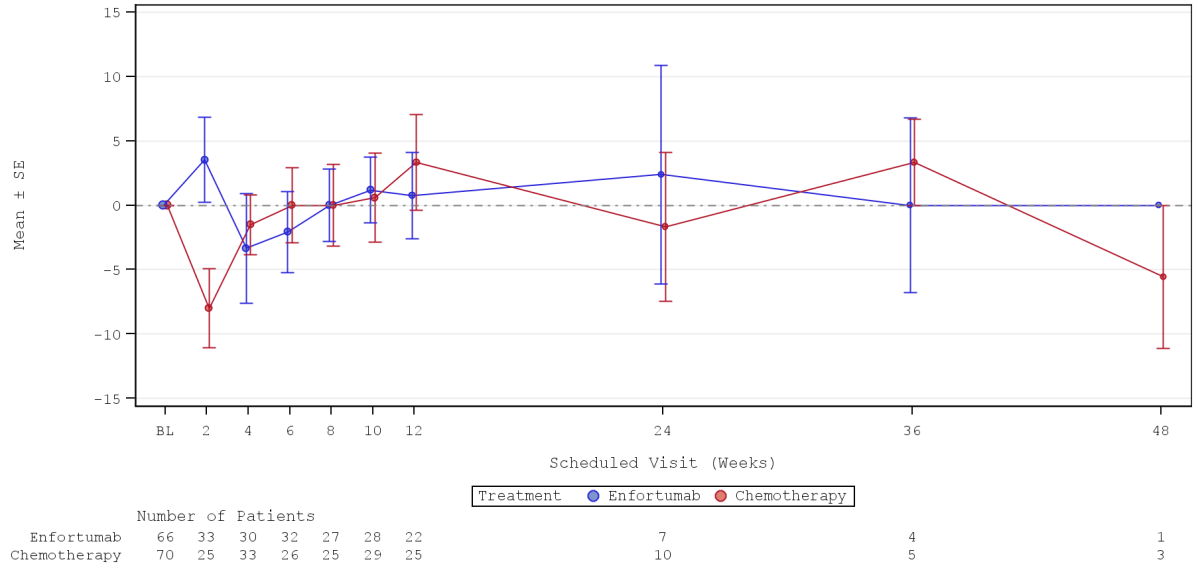



Abbildung 51: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Kognitive Funktion“ – Vinflunin-Population (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

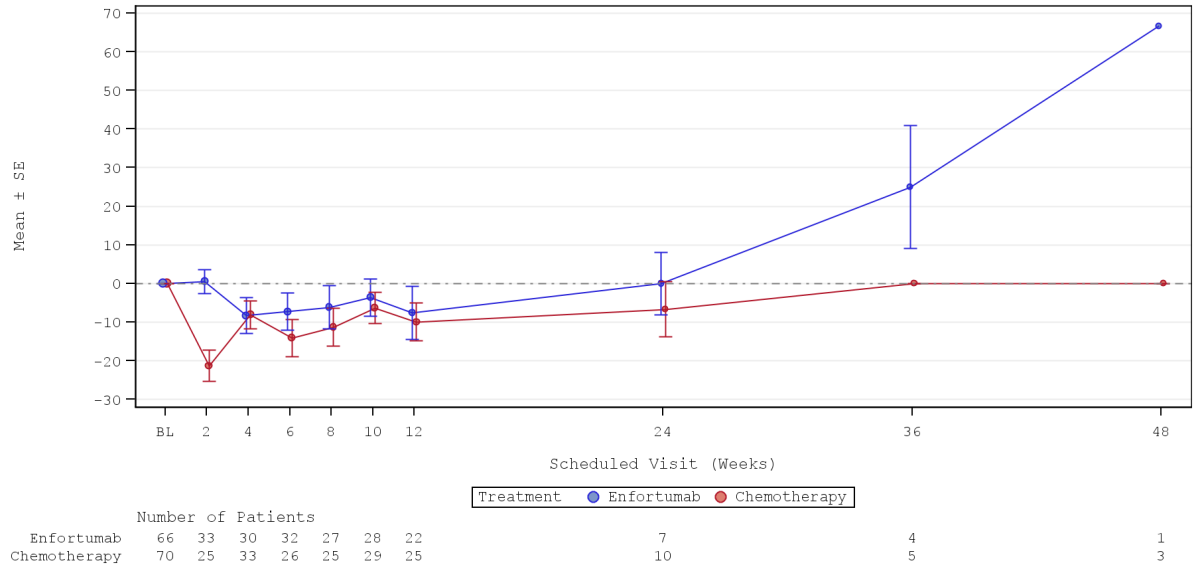



Abbildung 52: Graphische Darstellung des Verlaufs für den Endpunkt „Soziale Funktion“ – Vinflunin-Population (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

#### 1.5.3.1.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$)

Die Bedingungen der hierarchischen Testprozedur sind ausschließlich für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte für die Dimensionen „Globaler Gesundheitsstatus“, „Rollenfunktion“ und „Emotionale Funktion“ zur Berechnung der Anhebungsregel für den 1. Datenschnitt erfüllt. Für die übrigen Dimensionen wurde die Testprozedur spätestens nach Schritt 2 gestoppt (12). Während der Behandlungsunterschied zwischen Enfortumab Vedotin und Vinflunin unter Berücksichtigung der Anhebungsregel für die Dimension „Emotionale Funktion“ statistisch signifikant (85 %-KI [0,40; 0,87], p = 0,0515; siehe Tabelle 1-33) zugunsten von Enfortumab Vedotin war, ergab sich für den „Globalen Gesundheitsstatus“ (85 %-KI [0,55; 1,09], p = 0,2778; siehe Tabelle 1-31) und „Rollenfunktion“ (85 %-KI [0,60; 1,15], p = 0,4213; siehe Tabelle 1-32) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 1-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Testprozedur für den globalen Gesundheitsstatus (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) zum 1. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,2778 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0483 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 0,770 | nZP<br>HR: 0,796 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,9608 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,547; 1,085]<br>p = 0,2778** | | **nicht signifikant** |
| Quelle: (12)<br>1. Datenschnitt: 15.07.2020<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

Tabelle 1-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Testprozedur für die Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) zum 1. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,4213 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0164 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 0,833 | nZP<br>HR: 0,750 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,7177 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,603; 1,150]<br>p = 0,4213** | | **nicht signifikant** |
| Quelle: (12)<br>1. Datenschnitt: 15.07.2020<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

Tabelle 1-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Testprozedur für die emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) zum 1. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,0515 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0416 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 0,588 | nZP<br>HR: 0,831 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,2312 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,395; 0,874]<br>p = 0,0515** | | **signifikant** |

Quelle: (12)

1. Datenschnitt: 15.07.2020

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation)

### 1.5.4 Endpunktkategorie „Sicherheit“ – RCT

#### 1.5.4.1 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Für die unerwünschten Ereignisse werden nachfolgende Analysen dargestellt:

- Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301
- Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur AHR15)

##### 1.5.4.1.1 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301

Tabelle 1-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| Endpunkt Studie | Enfortumab Vedotin | | Vinflunin | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b] |
| **Unerwünschte Ereignisse** | | | | | |
| EV-301 | 69/71 (97,2) | 0,20 [0,13; 0,26] | 74/75 (98,7) | 0,07 [0,07; 0,13] | 0,70 [0,51; 0,98] p = 0,0437 |
| **Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt** | | | | | |
| EV-301 | 68/71 (95,8) | 0,20 [0,13; 0,26] | 74/75 (98,7) | 0,07 [0,07; 0,13] | 0,72 [0,51; 1,00] p = 0,0562 |
| | | | | | |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)** | | | | | |
| EV-301 | 20/71 (28,2) | n. e. [n. e.; n. e.] | 41/75 (54,7) | 2,76 [1,38; n. e.] | 0,39 [0,23; 0,67] p = 0,0004 |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Anämie (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 13/71 (18,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 30/75 (40,0) | n. e. [3,52; n. e.] | 0,39 [0,20; 0,75] p = 0,0035 |
| | | | | | |
| **Augenerkrankungen (SOC)** | | | | | |
| EV-301 | 23/71 (32,4) | n. e. [8,80; n. e.] | 3/75 (4,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 9,64 [2,89; 32,15] p < 0,0001 |
| **Augenerkrankungen (SOC) – Tränensekretion verstärkt (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 9/71 (12,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 1/75 (1,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 9,89 [1,25; 78,03] p = 0,0074 |
| **Augenerkrankungen (SOC) – Sehen verschwommen (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 8/71 (11,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 1/75 (1,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 8,74 [1,09; 69,90] p = 0,0136 |
| | | | | | |

| Endpunkt Studie | Enfortumab Vedotin | | Vinflunin | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b] |
| **Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)** | | | | | |
| **Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Verstopfung (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 25/71 (35,2) | n. e. [5,55; n. e.] | 41/75 (54,7) | 3,02 [0,33; n. e.] | 0,49 [0,30; 0,80] p = 0,0042 |
| **Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Diarrhö (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 31/71 (43,7) | n. e. [2,40; n. e.] | 15/75 (20,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 2,62 [1,42; 4,87] p = 0,0015 |
| **Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Mundtrockenheit (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 8/71 (11,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 2/75 (2,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 4,42 [0,94; 20,84] p = 0,0397 |
| | | | | | |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)** | | | | | |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 19/71 (26,8) | n. e. [n. e.; n. e.] | 9/75 (12,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 2,34 [1,06; 5,16] p = 0,0309 |
| | | | | | |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)** | | | | | |
| EV-301 | 38/71 (53,5) | 4,40 [2,20; n. e.] | 27/75 (36,0) | n. e. [10,41; n. e.] | 1,66 [1,01; 2,71] p = 0,0431 |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Bindehautentzündung (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 11/71 (15,5) | n. e. [n. e.; n. e.] | 1/75 (1,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 12,25 [1,58; 94,93] p = 0,0021 |
| | | | | | |
| **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** | | | | | |
| EV-301 | 43/71 (60,6) | 2,43 [1,87; 3,94] | 22/75 (29,3) | n. e. [8,61; n. e.] | 2,82 [1,68; 4,75] p < 0,0001 |
| **Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Dysgeusie (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 14/71 (19,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 5/75 (6,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 3,25 [1,17; 9,04] p = 0,0166 |
| **Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Periphere Neuropathie (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 12/71 (16,9) | n. e. [11,53; n. e.] | 2/75 (2,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 6,75 [1,51; 30,16] p = 0,0038 |
| **Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Periphere sensorische Neuropathie (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 15/71 (21,1) | n. e. [n. e.; n. e.] | 3/75 (4,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 5,84 [1,69; 20,17] p = 0,0016 |
| | | | | | |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)** | | | | | |
| EV-301 | 52/71 (73,2) | 0,95 [0,66; 1,22] | 22/75 (29,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 3,79 [2,29; 6,29] p < 0,0001 |

| Endpunkt Studie | Enfortumab Vedotin | | Vinflunin | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b] |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Alopezie (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 33/71 (46,5) | 3,94 [1,84; n. e.] | 16/75 (21,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 2,45 [1,35; 4,46] p = 0,0026 |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Trockene Haut (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 11/71 (15,5) | n. e. [n. e.; n. e.] | 1/75 (1,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 12,41 [1,60; 96,11] p = 0,0019 |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Juckreiz (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 18/71 (25,4) | n. e. [n. e.; n. e.] | 1/75 (1,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 21,70 [2,90; 162,62] p < 0,0001 |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Hautausschlag (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 17/71 (23,9) | n. e. [12,68; n. e.] | 2/75 (2,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 10,14 [2,34; 43,91] p = 0,0001 |

Quelle: (35, 36)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten 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; n. e.: nicht erreicht; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*.

Bei 97,2 % (69/71) der Patienten im Enfortumab Vedotin-Behandlungsarm und bei 98,7 % (74/75) der Patienten im Vinflunin-Behandlungsarm trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf (1. Datenschnitt). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines UE betrug 0,20 Monate (95 %-KI [0,13; 0,26]) in der Enfortumab Vedotin- und 0,07 Monate (95 %-KI [0,07; 0,13]) in der Vinflunin-Behandlungsgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Enfortumab Vedotin (HR: 0,70 (95 %-KI [0,51; 0,98]); p = 0,0437; 1. Datenschnitt; siehe Abbildung 53).

Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin konnte im Rahmen der progressionsbereinigten Analyse nicht bestätigt werden (HR: 0,72 (95 %-KI [0,51; 1,00]); 1. Datenschnitt; p = 0,0562; siehe Abbildung 54).

Hinsichtlich der differenzierten Auswertung der UE nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation konnten insgesamt 20 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Enfortumab Vedotin erwies sich in Bezug auf die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR: 0,39 (95 %-KI [0,23; 0,67]); p = 0,0004) sowie die PT „Anämie“ (HR: 0,39 (95 %-KI [0,20; 0,75]); p = 0,0035) und „Verstopfung“ (HR: 0,49

(95 %-KI [0,30; 0,80]); p = 0,0042) als statistisch signifikant vorteilhaft gegenüber einer Behandlung mit Vinflunin (1. Datenschnitt).

Bei vier SOC und 13 PT ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enfortumab Vedotin. Die Mehrheit der PT konnte den drei SOC „Augenerkrankungen“ (HR: 9,64 (95 %-KI [2,89; 32,15]); p < 0,0001), „Erkrankungen des Nervensystems“ (HR: 2,82 (95 %-KI [1,68; 4,75]); p < 0,0001) und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (HR: 3,79 (95 %-KI [2,29; 6,29]); p < 0,0001) zugeordnet werden (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 Anhang „Modul4A – Statistik-Outputs zum Anhang4-G3“.

Tabelle 1-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Endpunkt Studie** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]** |
| **Unerwünschte Ereignisse** | | | | | |
| EV-301 | 69/71 (97,2) | 0,20 [0,13; 0,26] | 74/75 (98,7) | 0,07 [0,07; 0,13] | 0,70 [0,51; 0,98] p = 0,0404 |
| **Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt** | | | | | |
| EV-301 | 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 = 0,0529 |
| | | | | | |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)** | | | | | |
| EV-301 | 21/71 (29,6) | n. e. [n. e.; n. e.] | 44/75 (58,7) | 2,66 [1,38; 16,59] | 0,37 [0,22; 0,63] p = 0,0001 |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Anämie (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 14/71 (19,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 33/75 (44,0) | 22,97 [3,48; n. e.] | 0,37 [0,20; 0,69] p = 0,0013 |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Neutropenie (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 6/71 (8,5) | n. e. [n. e.; n. e.] | 15/75 (20,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,38 [0,15; 0,97] p = 0,0349 |
| | | | | | |
| **Augenerkrankungen (SOC)** | | | | | |
| EV-301 | 25/71 (35,2) | n. e. [7,39; n. e.] | 3/75 (4,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 10,73 [3,24; 35,58] p < 0,0001 |
| **Augenerkrankungen (SOC) – Tränensekretion verstärkt (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 11/71 (15,5) | n. e. [n. e.; n. e.] | 1/75 (1,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 12,21 [1,58; 94,57] p = 0,0021 |
| **Augenerkrankungen (SOC) – Sehen verschwommen (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 8/71 (11,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 1/75 (1,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 8,74 [1,09; 69,90] p = 0,0136 |
| | | | | | |
| **Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)** | | | | | |
| **Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Verstopfung (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 26/71 (36,6) | n. e. [5,55; n. e.] | 42/75 (56,0) | 3,02 [0,33; n. e.] | 0,49 [0,30; 0,80] p = 0,0037 |
| **Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Diarrhö (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 32/71 (45,1) | n. e. [2,40; n. e.] | 15/75 (20,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 2,71 [1,47; 5,01] p = 0,0009 |

| Endpunkt Studie | Enfortumab Vedotin | | Vinflunin | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b] |
| **Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Mundtrockenheit (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 8/71 (11,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 2/75 (2,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 4,42 [0,94; 20,84] p = 0,0397 |
| | | | | | |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)** | | | | | |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fatigue (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 19/71 (26,8) | n. e. [n. e.; n. e.] | 9/75 (12,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 2,33 [1,06; 5,16] p = 0,0311 |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Fieber (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 16/71 (22,5) | n. e. [n. e.; n. e.] | 7/75 (9,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 2,48 [1,02; 6,02] p = 0,0382 |
| | | | | | |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)** | | | | | |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Bindehautentzündung (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 11/71 (15,5) | n. e. [n. e.; n. e.] | 2/75 (2,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 6,07 [1,35; 27,40] p = 0,0075 |
| | | | | | |
| **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** | | | | | |
| EV-301 | 43/71 (60,6) | 2,43 [1,87; 3,94] | 22/75 (29,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 2,83 [1,69; 4,76] p < 0,0001 |
| **Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Dysgeusie (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 14/71 (19,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 5/75 (6,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 3,28 [1,18; 9,10] p = 0,0159 |
| **Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Periphere Neuropathie (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 13/71 (18,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 2/75 (2,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 7,23 [1,63; 32,05] p = 0,0023 |
| **Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Periphere sensorische Neuropathie (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 15/71 (21,1) | n. e. [n. e.; n. e.] | 3/75 (4,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 5,80 [1,68; 20,03] p = 0,0016 |
| | | | | | |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)** | | | | | |
| EV-301 | 53/71 (74,6) | 0,95 [0,62; 1,18] | 25/75 (33,3) | n. e. [12,22; n. e.] | 3,40 [2,10; 5,52] p < 0,0001 |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Alopezie (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 34/71 (47,9) | 3,94 [1,84; n. e.] | 18/75 (24,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 2,21 [1,25; 3,92] p = 0,0056 |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Trockene Haut (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 12/71 (16,9) | n. e. [n. e.; n. e.] | 2/75 (2,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 6,71 [1,50; 29,99] p = 0,0039 |

| Endpunkt Studie | Enfortumab Vedotin | | Vinflunin | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b] |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Juckreiz (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 19/71 (26,8) | n. e. [n. e.; n. e.] | 2/75 (2,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 11,47 [2,67; 49,25] p < 0,0001 |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Hautausschlag (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 18/71 (25,4) | n. e. [n. e.; n. e.] | 3/75 (4,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 7,04 [2,07; 23,92] p = 0,0003 |

Quelle: (37, 38)
2. Datenschnitt: 30.07.2021
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.
Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: nicht erreicht; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*.

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ergab sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Vinflunin (HR: 0,70 (95 %-KI [0,51; 0,98]); p = 0,0404; siehe Abbildung 55). Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse ohne den Einbezug von Ereignissen, die einer Krankheitsprogression zugeordnet werden, konnte ein numerischer Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin beobachtet werden, welcher nicht statistisch signifikant war (HR: 0,71 (95 %-KI [0,51; 0,99]); p = 0,0529; 2. Datenschnitt; siehe Abbildung 56).

Die Ergebnisse hinsichtlich der SOC und PT im 2. Datenschnitt sind überwiegend vergleichbar zum 1. Datenschnitt. Darüber hinaus zeigte sich zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes unter Enfortumab Vedotin ein signifikant niedrigeres Auftreten des PT „Neutropenie (HR: 0,38 (95 %-KI [0,15; 0,97]); p = 0,0349)“ sowie ein signifikant höheres Auftreten des PT „Fieber (HR: 2,48 (95 %-KI [1,02; 6,02]); p = 0,0382)“.

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 Anhang „Modul4A – Statistik-Outputs zum Anhang4-G3“.

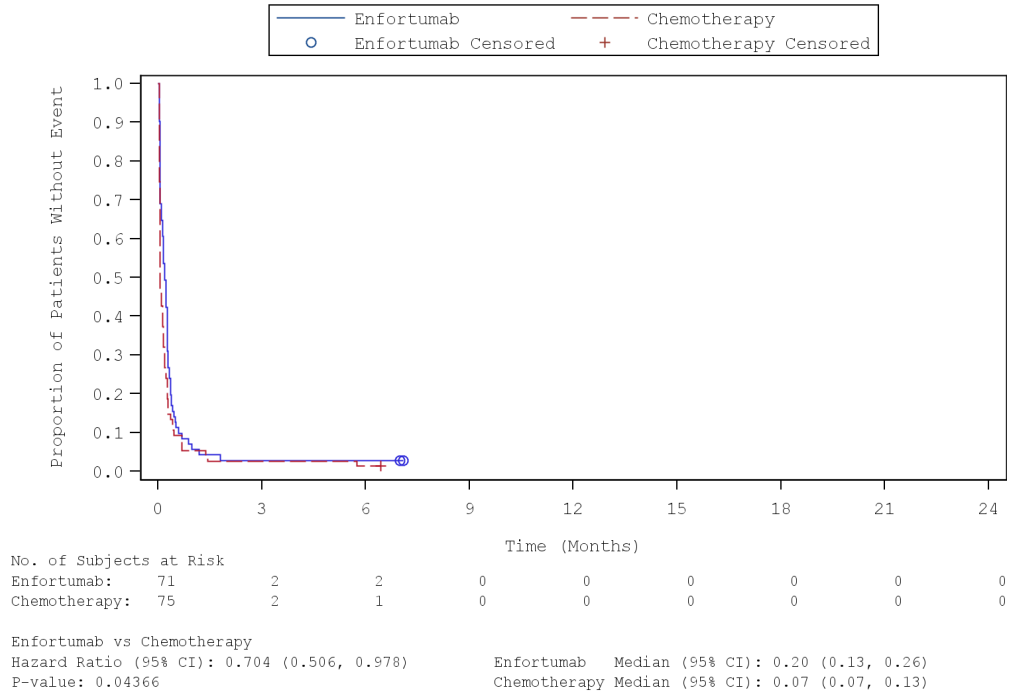



Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (39)

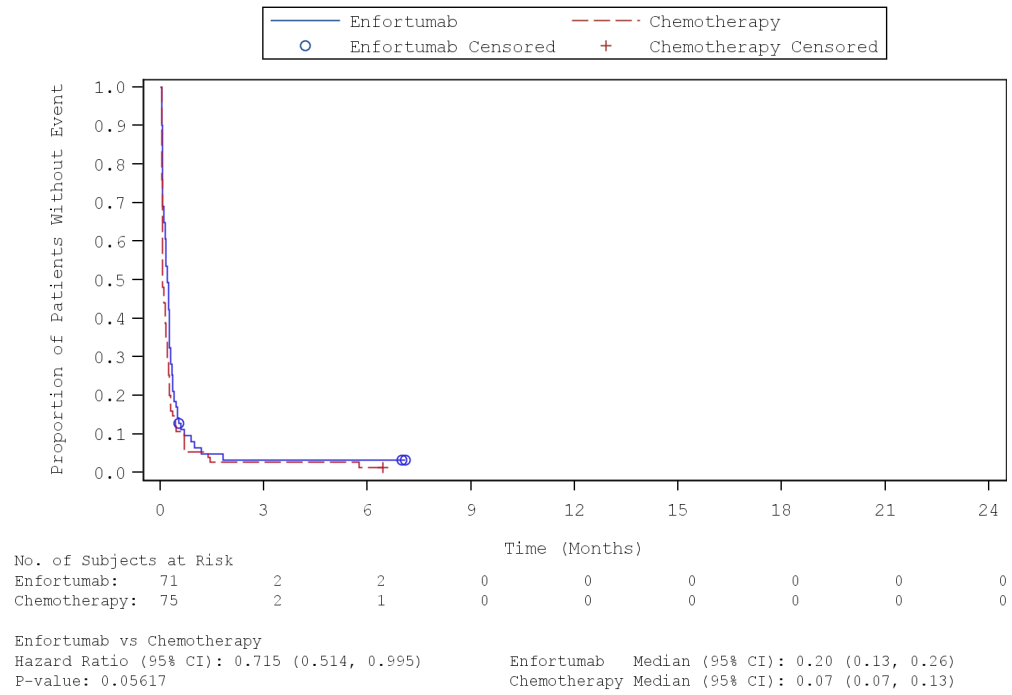



Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (40)

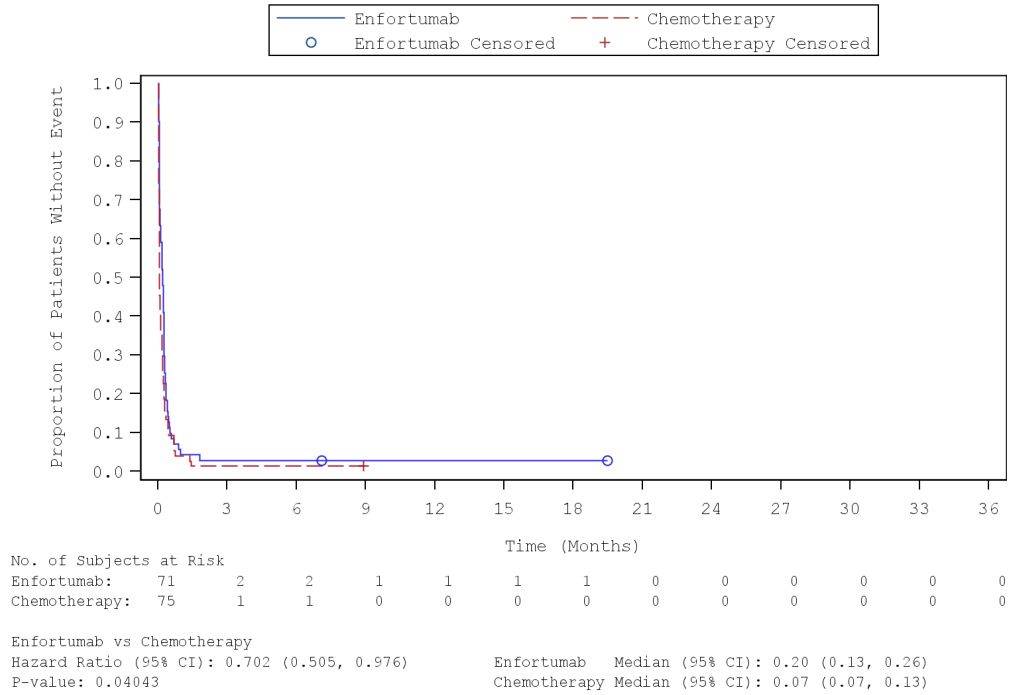



Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (41)

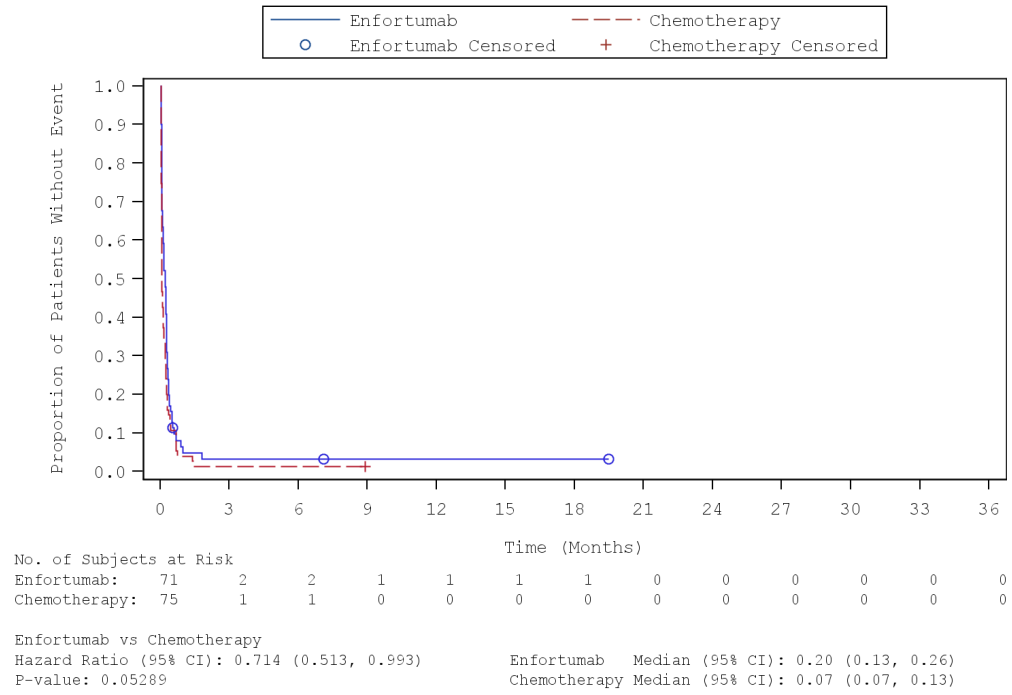



Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (42)

#### 1.5.4.1.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$)

Die Bedingungen zur Durchführung der Anhebungsregel waren zum 1. Datenschnitt für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ sowie die PT „Fieber“, „Neutrophilenzahl erniedrigt“, „Hyperglykämie“, „Arthralgie“ und „Myalgie“ (siehe Tabelle 1-36 bis Tabelle 1-43). Zum 2. Datenschnitt waren die Voraussetzungen für die Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ sowie die PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“, „Hyperglykämie“ und „Myalgie“ erfüllt (siehe Tabelle 1-44 bis Tabelle 1-50) (12). Für die Gesamtrate an UE, die progressionsbereinigte Analyse sowie die restlichen SOC und PT wurde die Testprozedur nicht für alle notwendigen Bedingungen erfüllt (1. und 2. Datenschnitt). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ergaben sich zum 1. Datenschnitt für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (85 %-KI [0,43; 0,95], p = 0,1003) und das PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (85 %-KI [0,18; 1,02], p = 0,1470) zugunsten von Enfortumab Vedotin und die PT „Fieber“ (85 %-KI [1,20; 4,48], p = 0,0583) und „Hyperglykämie“ (85 %-KI [1,04; 5,86], p = 0,1205) zugunsten von Vinflunin. Zum 2. Datenschnitt zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ausschließlich für die Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (85 %-KI [1,08; 2,14], p = 0,0729) und das PT „Hyperglykämie“ (85 %-KI [1,04; 5,86], p = 0,1205), welche zugunsten von Vinflunin gerichtet waren.

Tabelle 1-38: Ergebnisse für den Endpunkt „UE – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Testprozedur für UE – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) zum 1. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,1003 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0090 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 0,641 | nZP<br>HR: 0,724 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,7563 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,433; 0,948]<br>p = 0,1003** | | **signifikant** |
| Quelle: (12)<br>1. Datenschnitt: 15.07.2020<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); SOC: *System Organ Class*; SP: Studienpopulation; UE: Unerwünschte Ereignisse; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

Tabelle 1-39: Ergebnisse für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Testprozedur für UE – Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) zum 1. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,8510 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0389 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 1,067 | nZP<br>HR: 1,609 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,3296 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,646; 1,762]<br>p = 0,8510** | | **nicht signifikant** |
| Quelle: (12)<br>1. Datenschnitt: 15.07.2020<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); SOC: *System Organ Class*; SP: Studienpopulation; UE: Unerwünschte Ereignisse; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

Tabelle 1-40: Ergebnisse für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Testprozedur für UE – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) zum 1. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,1937 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0085 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 1,566 | nZP<br>HR: 1,477 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,8656 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,948; 2,586]<br>p = 0,1937** | | **nicht signifikant** |
| Quelle: (12)<br>1. Datenschnitt: 15.07.2020<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); SOC: *System Organ Class*; SP: Studienpopulation; UE: Unerwünschte Ereignisse; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

Tabelle 1-41: Ergebnisse für den Endpunkt „UE – Fieber (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Testprozedur für UE – Fieber (PT) zum 1. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,0583 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0391 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 2,319 | nZP<br>HR: 1,331 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,2617 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[1,200; 4,483]<br>p = 0,0583** | | **signifikant** |
| Quelle: (12)<br>1. Datenschnitt: 15.07.2020<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); PT: *Preferred Term*; SP: Studienpopulation; UE: Unerwünschte Ereignisse; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

Tabelle 1-42: Ergebnisse für den Endpunkt „UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Testprozedur für UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT) zum 1. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:** Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,1470 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:** Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0045 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:** Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP HR: 0,429 | nZP HR: 0,545 | ja |
| **Schritt 4:** Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,7763 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:** Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | [0,180; 1,019] **p = 0,1470** | | **signifikant** |

Quelle: (12)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); PT: *Preferred Term*; SP: Studienpopulation; UE: Unerwünschte Ereignisse; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation)

Tabelle 1-43: Ergebnisse für den Endpunkt „UE – Hyperglykämie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Testprozedur für UE – Hyperglykämie (PT) zum 1. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:** Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,1205 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:** Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p < 0,0001 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:** Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP HR: 2,467 | nZP HR: 10,857 | ja |
| **Schritt 4:** Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,1142 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:** Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[1,038; 5,860] p = 0,1205** | | **signifikant** |

Quelle: (12)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); PT: *Preferred Term*; SP: Studienpopulation; UE: Unerwünschte Ereignisse; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation)

Tabelle 1-44: Ergebnisse für den Endpunkt „UE – Arthralgie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Testprozedur für UE – Arthralgie (PT) zum 1. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,5814 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0124 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 0,725 | nZP<br>HR: 0,455 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,4583 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,312; 1,685]**<br>**p = 0,5814** | | **nicht signifikant** |

Quelle: (12)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); PT: *Preferred Term*; SP: Studienpopulation; UE: Unerwünschte Ereignisse; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation)

Tabelle 1-45: Ergebnisse für den Endpunkt „UE – Myalgie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Testprozedur für UE – Myalgie (PT) zum 1. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,1694 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0064 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 0,447 | nZP<br>HR: 0,434 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,9616 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,188; 1,061]**<br>**p = 0,1694** | | **nicht signifikant** |

Quelle: (12)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); PT: *Preferred Term*; SP: Studienpopulation; UE: Unerwünschte Ereignisse; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation)

Tabelle 1-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Testprozedur für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) zum 2. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,0729 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0013 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 1,523 | nZP<br>HR: 1,488 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,9439 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[1,084; 2,140]<br>p = 0,0729** | | **signifikant** |
| Quelle: (12)<br>2. Datenschnitt: 30.07.2021<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); SOC: *System Organ Class*; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

Tabelle 1-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Testprozedur für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) zum 2. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,2373 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0144 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 0,733 | nZP<br>HR: 0,720 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,9114 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,502; 1,070]<br>p = 0,2373** | | **nicht signifikant** |
| Quelle: (12)<br>2. Datenschnitt: 30.07.2021<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); SOC: *System Organ Class*; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

Tabelle 1-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Testprozedur für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) zum 2. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,5618 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0268 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 1,205 | nZP<br>HR: 1,574 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,5044 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,759; 1,914]**<br>**p = 0,5618** | | **nicht signifikant** |
| Quelle: (12)<br>2. Datenschnitt: 30.07.2021<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); SOC: *System Organ Class*; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

Tabelle 1-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Testprozedur für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) zum 2. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,3391 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0296 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 1,375 | nZP<br>HR: 1,384 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,9870 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,849; 2,229]**<br>**p = 0,3391** | | **nicht signifikant** |
| Quelle: (12)<br>2. Datenschnitt: 30.07.2021<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); SOC: *System Organ Class*; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

Tabelle 1-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Testprozedur für Neutrophilenzahl erniedrigt (PT) zum 2. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,1517 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0031 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 0,433 | nZP<br>HR: 0,533 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,7948 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,182; 1,029]<br>p = 0,1517** | | **nicht signifikant** |
| Quelle: (12)<br>2. Datenschnitt: 30.07.2021<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); PT: *Preferred Term*; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

Tabelle 1-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Hyperglykämie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Testprozedur für Hyperglykämie (PT) zum 2. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,1205 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p < 0,0001 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 2,467 | nZP<br>HR: 10,857 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,1142 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[1,038; 5,860]<br>p = 0,1205** | | **signifikant** |
| Quelle: (12)<br>2. Datenschnitt: 30.07.2021<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); PT: *Preferred Term*; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

Tabelle 1-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Myalgie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Testprozedur für Myalgie (PT) zum 2. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,1694 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0016 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 0,447 | nZP<br>HR: 0,373 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,8241 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,188; 1,061]<br>p = 0,1694** | | **nicht signifikant** |
| Quelle: (12)<br>2. Datenschnitt: 30.07.2021<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); PT: *Preferred Term*; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

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

Für die nicht schweren unerwünschten Ereignisse werden nachfolgende Analysen dargestellt:

- Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301
- Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur AHR15)

#### 1.5.4.2.1 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301

Tabelle 1-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Basis der Vinflunin-Population (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| Endpunkt Studie | Enfortumab Vedotin | | Vinflunin | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b] |
| **Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse** | | | | | |
| EV-301 | 68/71 (95,8) | 0,20 [0,13; 0,26] | 72/75 (96,0) | 0,10 [0,07; 0,16] | 0,83 [0,60; 1,16] p = 0,3100 |
| **Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt** | | | | | |
| EV-301 | 68/71 (95,8) | 0,20 [0,13; 0,26] | 72/75 (96,0) | 0,10 [0,07; 0,16] | 0,83 [0,60; 1,16] p = 0,3124 |

Quelle: (43, 44)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.
Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse.

Auch in der Vinflunin-Teilpopulation zeigten fast alle Patienten mindestens ein nicht schweres (CTCAE Grad < 3) UE. Der Anteil betrug 95,8 % (68/71) im Enfortumab Vedotin-Arm und 96,0 % (72/75) im Vinflunin-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (HR: 0,83 (95 %-KI [0,60; 1,16]); p = 0,3100; 1. Datenschnitt; siehe Abbildung 57).

Der Anteil an Patienten mit mindestens einem nicht schweren Ereignis war in der progressionsbereinigten Auswertung in beiden Armen identisch zur Primäranalyse. Demnach ergab sich auch in der progressionsbereinigten Auswertung kein Unterschied zwischen den

Behandlungsarmen (HR: 0,83 (95 %-KI [0,60; 1,16]); p = 0,3124; 1. Datenschnitt; siehe Abbildung 58).

Tabelle 1-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Basis der Vinflunin-Population (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Endpunkt Studie** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]** |
| **Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse** | | | | | |
| EV-301 | 68/71 (95,8) | 0,20 [0,13; 0,26] | 72/75 (96,0) | 0,10 [0,07; 0,16] | 0,82 [0,59; 1,14] p = 0,2713 |
| **Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt** | | | | | |
| EV-301 | 68/71 (95,8) | 0,20 [0,13; 0,26] | 72/75 (96,0) | 0,10 [0,07; 0,16] | 0,82 [0,59; 1,14] p = 0,2730 |

Quelle: (45, 46)
2. Datenschnitt: 30.07.2021
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.
Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse.

Sowohl in der Primäranalyse (HR: 0,82 (95 %-KI [0,59; 1,14]); p = 0,2713; siehe Abbildung 59) als auch im Rahmen der progressionsbereinigten Analyse (HR: 0,82 (95 %-KI [0,59; 1,14]); p = 0,2730; siehe Abbildung 60) zeigte sich für die nicht schweren unerwünschten Ereignisse zum 2. Datenschnitt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Analog zum 1. Datenschnitt konnte ein numerischer Vorteil unter der Behandlung mit Enfortumab Vedotin beobachtet werden.

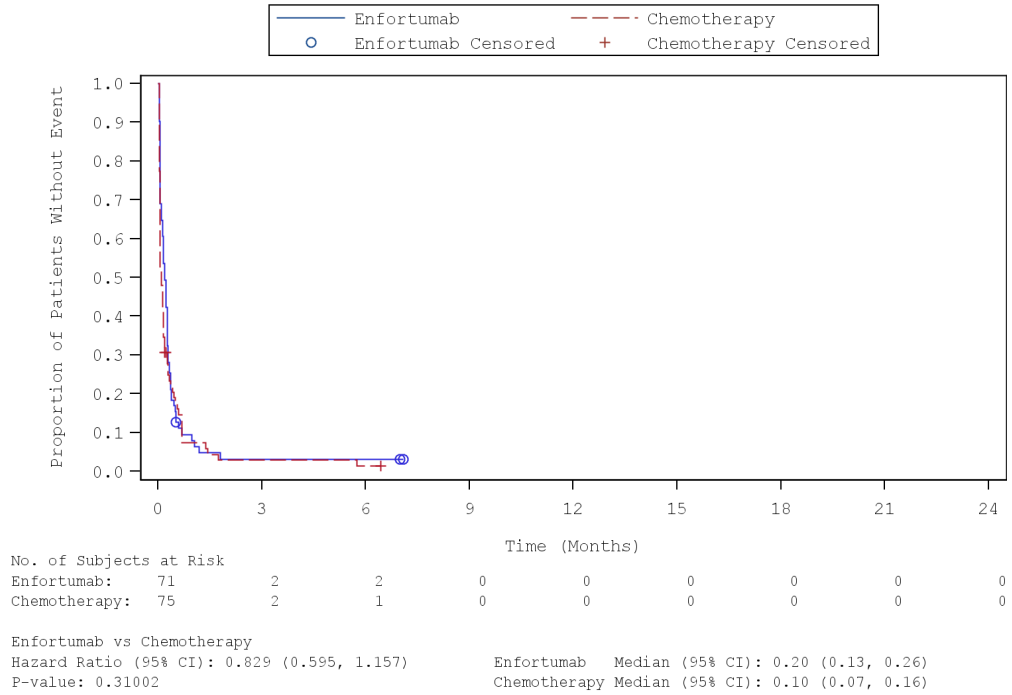



Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (47)

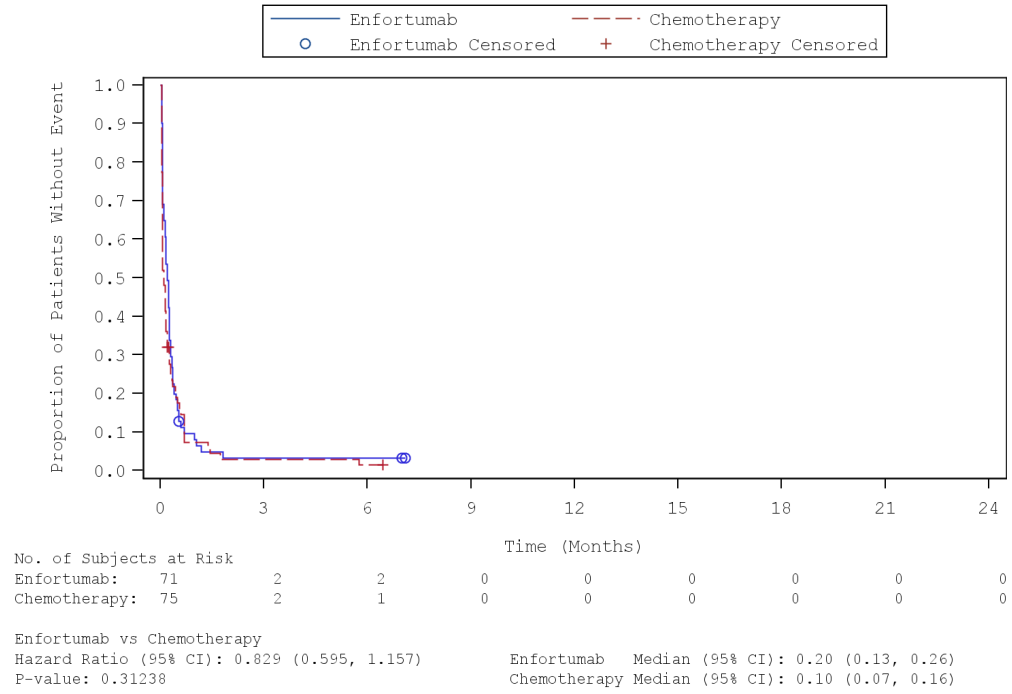



Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (48)

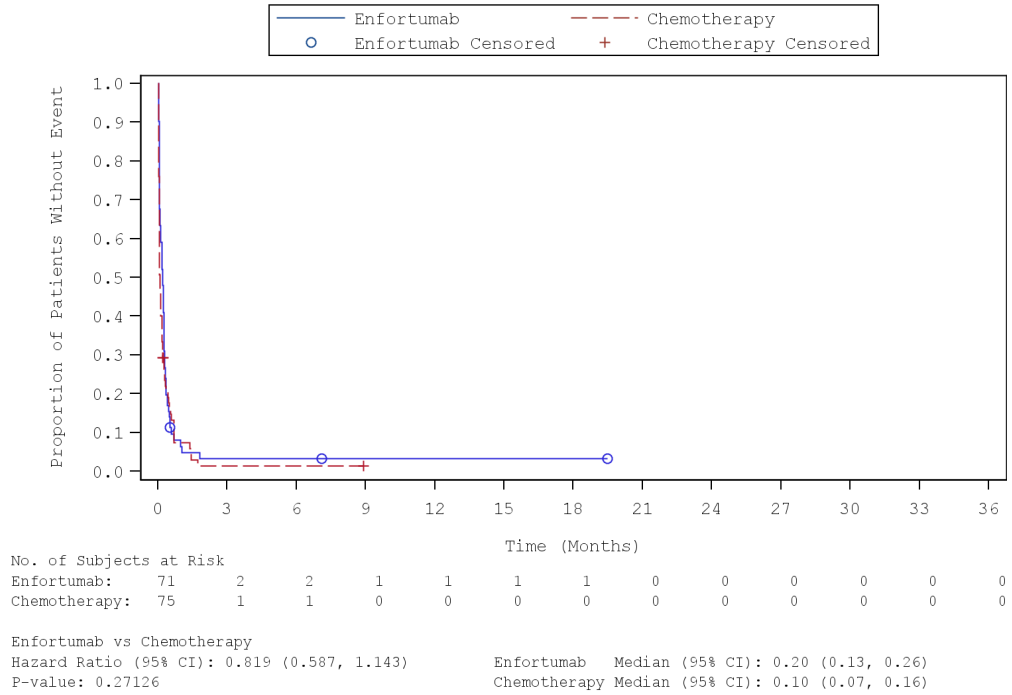



Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (49)

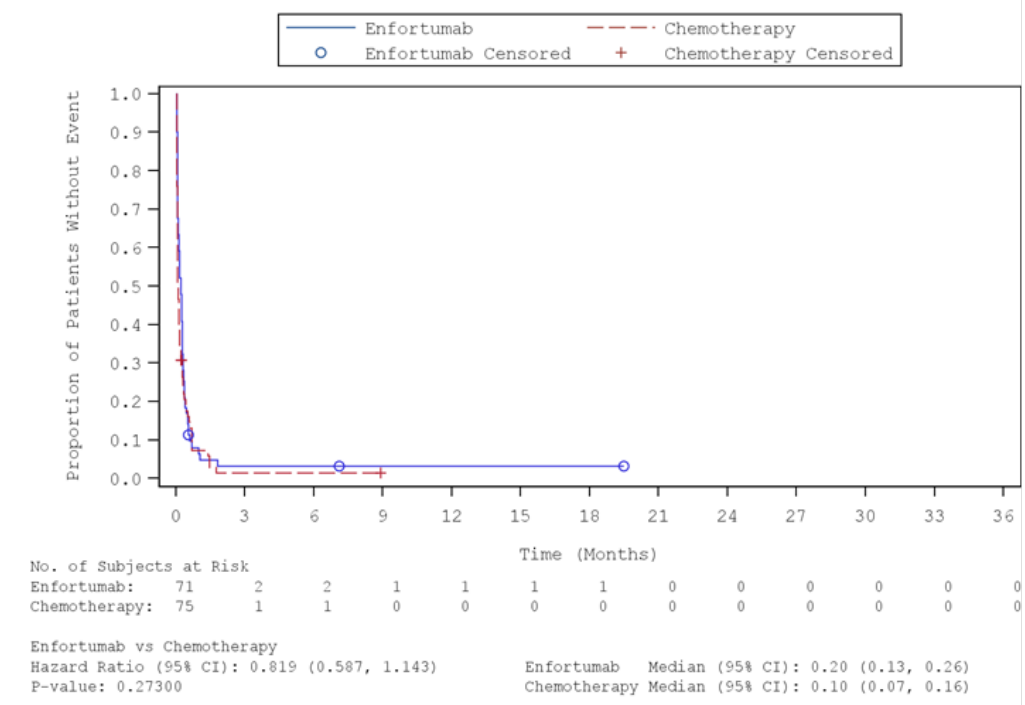



Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (50)

#### 1.5.4.2.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$)

Die Anhebungsregel konnte für die nicht schweren unerwünschten Ereignisse zum 1. und 2. Datenschnitt nicht durchgeführt werden, da die Studienpopulation im Schritt 2 der Testprozedur keine statistische Signifikanz aufwies und damit gestoppt wurde (12).

### 1.5.4.3 Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Für die schweren unerwünschten Ereignisse werden nachfolgende Analysen dargestellt:

- Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301
- Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur AHR15)

#### 1.5.4.3.1 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301

Tabelle 1-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| Endpunkt Studie EV | Enfortumab Vedotin | | Vinflunin | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b] |
| **Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse** | | | | | |
| EV-301 | 49/71 (69,0) | 2,10 [1,25; 4,93] | 56/75 (74,7) | 0,46 [0,30; 1,61] | 0,65 [0,44; 0,95] p = 0,0255 |
| **Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt** | | | | | |
| EV-301 | 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 |
| | | | | | |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)** | | | | | |
| EV-301 | 5/71 (7,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 20/75 (26,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,22 [0,08; 0,60] p = 0,0010 |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 0/71 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 6/75 (8,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0148 |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Neutropenie (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 3/71 (4,2) | n. e. [n. e.; n. e.] | 11/75 (14,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,26 [0,07; 0,93] p = 0,0252 |
| | | | | | |
| **Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)** | | | | | |
| EV-301 | 5/71 (7,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 15/75 (20,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,32 [0,12; 0,88] p = 0,0206 |
| **Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Abdominalschmerz (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 0/71 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 5/75 (6,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0268 |

| Endpunkt Studie EV | Enfortumab Vedotin | | Vinflunin | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b] |
| **Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Verstopfung (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 0/71 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 6/75 (8,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0149 |
| | | | | | |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)** | | | | | |
| **Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC) – Hyperglykämie (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 6/71 (8,5) | n. e. [n. e.; n. e.] | 1/75 (1,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 6,53 [0,79; 54,22] p = 0,0451 |
| | | | | | |
| **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** | | | | | |
| EV-301 | 7/71 (9,9) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0/75 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0062 |
| **Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Periphere sensorische Neuropathie (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 4/71 (5,6) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0/75 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0409 |
| | | | | | |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)** | | | | | |
| EV-301 | 7/71 (9,9) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0/75 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0053 |

Quelle: (51, 52)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.
Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class.*

Bei 69,0 % (49/71) der Patienten unter der Therapie mit Enfortumab Vedotin und bei 74,7 % (56/75) der Patienten unter Vinflunin-Behandlung trat ein schweres (CTCAE Grad ≥ 3) UE auf (1. Datenschnitt). Die mediane Zeit bis zum ersten schweren (CTCAE Grad ≥ 3) UE war im Enfortumab Vedotin-Arm viermal länger (2,10 Monate [Enfortumab Vedotin] vs. 0,46 Monate [Vinflunin]) als im Vinflunin-Arm. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Enfortumab Vedotin (HR: 0,65 (95 %-KI [0,44; 0,95]); p = 0,0255: 1. Datenschnitt; siehe Abbildung 61).

Im Rahmen der progressionsbereinigten Analyse ergab sich ebenso ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin gegenüber einer Behandlung mit Vinflunin (HR: 0,66 (95 %-KI [0,44; 0,97]); p = 0,0345; 1. Datenschnitt; siehe Abbildung 62).

Bei Beurteilung der schweren (CTCAE Grad ≥ 3) UE auf Basis der SOC und PT ergaben sich insgesamt vier (SOC) bzw. sechs (PT) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Während die Behandlung mit Enfortumab Vedotin in Bezug auf die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR: 0,22 (95 %-KI [0,08; 0,60]); p = 0,0010) einschließlich den PTs „Febrile Neutropenie“ (p = 0,0148) und „Neutropenie“ (HR: 0,26 (95 %-KI [0,07; 0,93]); p = 0,0252) sowie der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ (HR: 0,32 (95 %-KI [0,12; 0,88]); p = 0,0206) inkl. der dazugehörigen PT „Abdominalschmerz“ (p = 0,0268) und „Verstopfung“ (p = 0,0149) einer Behandlung mit Vinflunin statistisch signifikant überlegen war, zeigte sich unter Enfortumab Vedotin unter anderem ein erhöhtes Auftreten an „Erkrankungen des Nervensystems“ (p = 0,0062) und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (p = 0,0053). Für die Ereignisse mit einem statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Enfortumab Vedotin konnten aufgrund der geringen Ereigniszahlen überwiegend keine Effektschätzer ausgewiesen werden (1. Datenschnitt).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zu den SOC und PT finden sich im Anhang „Modul4A – Statistik-Outputs zum Anhang4-G3“.

Tabelle 1-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Endpunkt Studie EV** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]** |
| **Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse** | | | | | |
| EV-301 | 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 |
| **Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt** | | | | | |
| EV-301 | 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 |
| | | | | | |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)** | | | | | |
| EV-301 | 5/71 (7,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 20/75 (26,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,22 [0,08; 0,60] p = 0,0010 |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 0/71 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 6/75 (8,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0148 |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Neutropenie (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 3/71 (4,2) | n. e. [n. e.; n. e.] | 11/75 (14,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,26 [0,07; 0,93] p = 0,0252 |
| | | | | | |
| **Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)** | | | | | |
| EV-301 | 6/71 (8,5) | n. e. [n. e.; n. e.] | 15/75 (20,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,38 [0,15; 0,97] p = 0,0366 |
| **Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Abdominalschmerz (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 0/71 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 5/75 (6,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0268 |
| **Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC) – Verstopfung (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 0/71 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 6/75 (8,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0149 |
| | | | | | |
| **Untersuchungen (SOC)** | | | | | |
| EV-301 | 4/71 (5,6) | n. e. [n. e.; n. e.] | 12/75 (16,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,33 [0,11; 1,02] p = 0,0419 |
| | | | | | |
| **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** | | | | | |
| EV-301 | 9/71 (12,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0/75 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0022 |

| Endpunkt Studie EV | Enfortumab Vedotin | | Vinflunin | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b] |
| **Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Periphere sensorische Neuropathie (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 5/71 (7,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0/75 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0249 |
| | | | | | |

Quelle: (53, 54)
2. Datenschnitt: 30.07.2021
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.
Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class.*

Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin gegenüber einer Behandlung mit Vinflunin hinsichtlich der schweren (CTCAE Grad ≥ 3) UE konnte auch anhand des 2. Datenschnittes festgestellt werden (HR: 0,64 (95 %-KI [0,44; 0,93]); p = 0,0195; siehe Abbildung 63). Weiterhin ergab sich auch auf Basis des 2. Datenschnittes ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin für die progressionsbereinigte Auswertung der schweren (CTCAE Grad ≥ 3) UE (HR: 0,65 (95 %-KI [0,44; 0,95]); p = 0,0264; siehe Abbildung 64).

In Bezug auf die schweren (CTCAE Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT zeigte sich neben den Vorteilen unter Enfortumab Vedotin hinsichtlich der „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ sowie „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ nur ein höheres Auftreten an „Erkrankungen des Nervensystems“. Für das PT „Hyperglykämie“ und die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ konnte kein statistisch signifikant höheres Auftreten unter Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Vinflunin mehr nachgewiesen werden.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zu den SOC und PT finden sich im Anhang „Modul4A – Statistik-Outputs zum Anhang4-G3“.

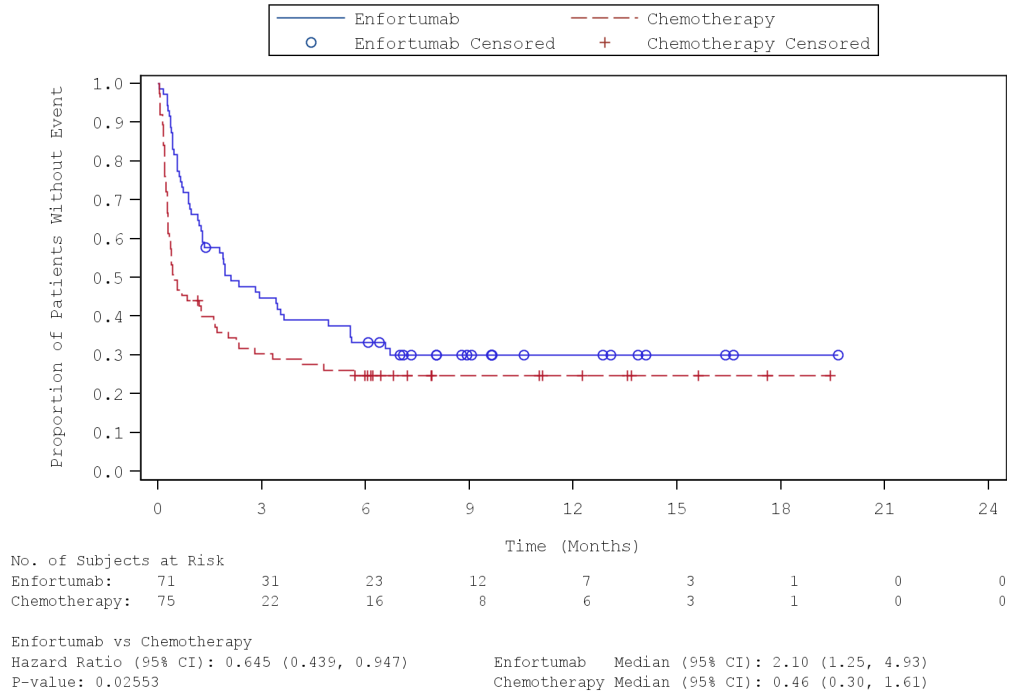



Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (55)

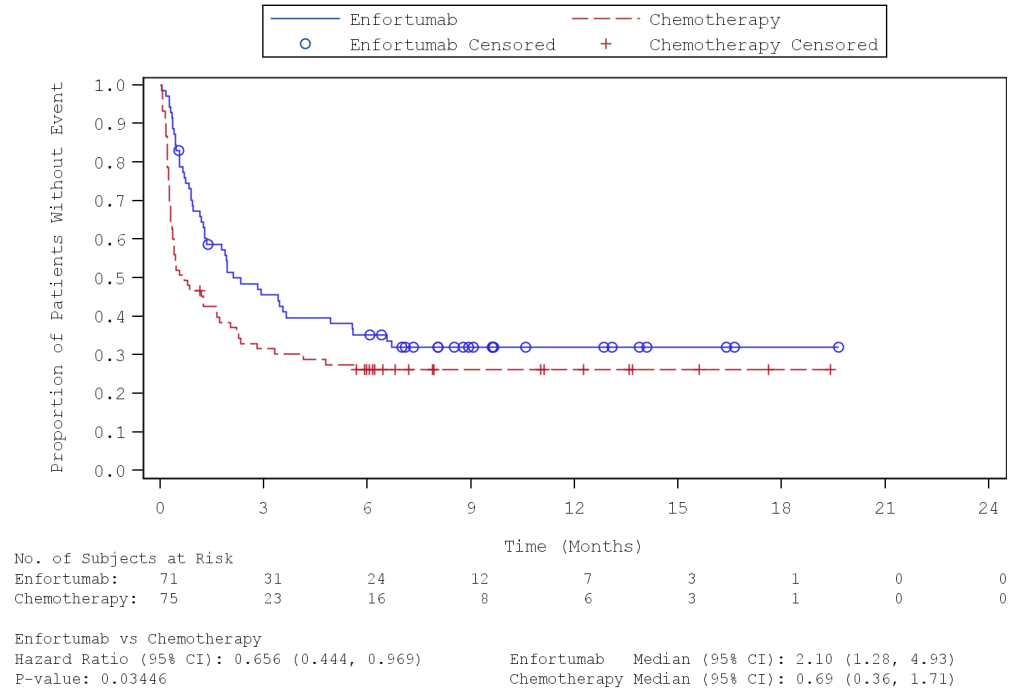



Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (56)

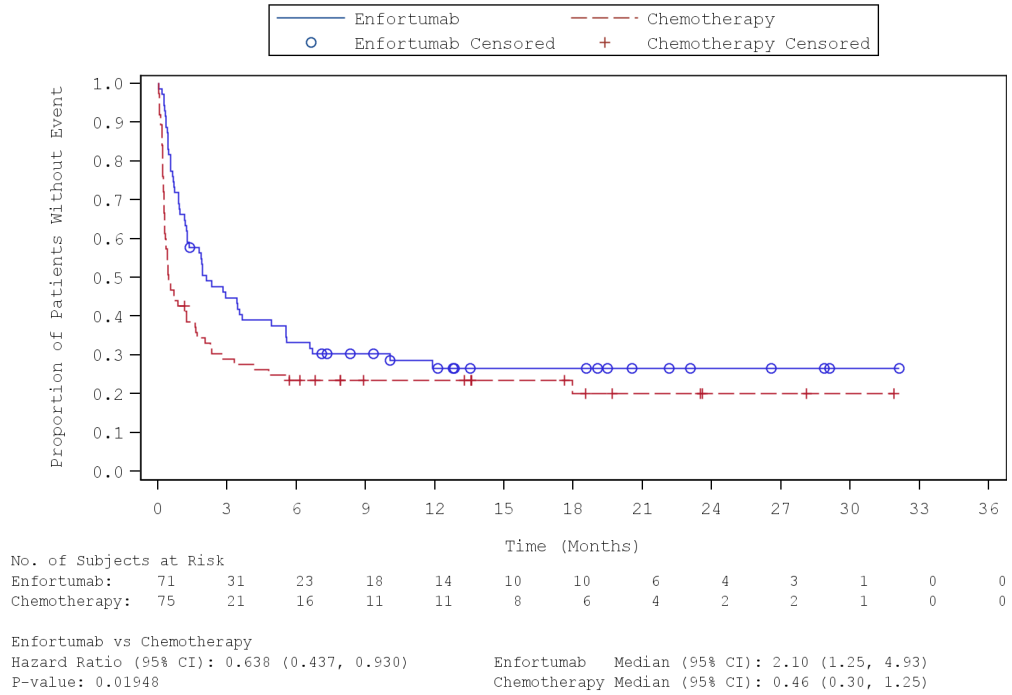



Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (57)

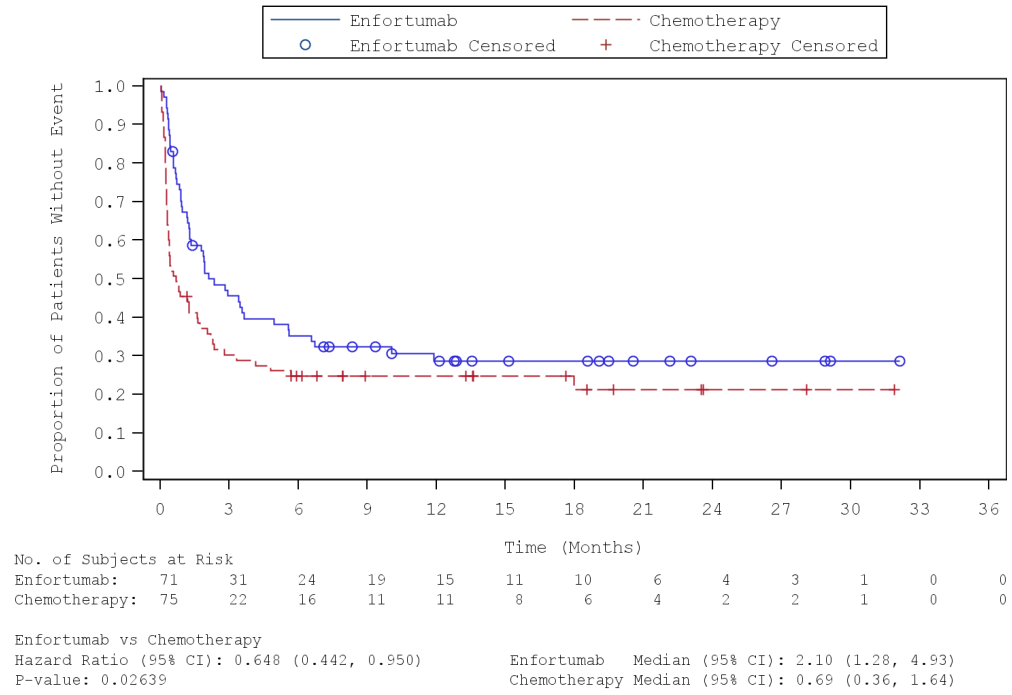



Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (58)

#### 1.5.4.3.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$)

Die Bedingungen zur Durchführung der Anhebungsregel waren zum 1. Datenschnitt für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie die PT „Anämie“ und „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (siehe Tabelle 1-55 bis Tabelle 1-57) bzw. zum 2. Datenschnitt für die Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ sowie die PT „Anämie“, „Neutrphilenzahl erniedrigt“ und „Hyperglykämie“ erfüllt (siehe Tabelle 1-58 bis Tabelle 1-62). Für die Gesamtrate an UE, die progressionsbereinigte Analyse sowie die restlichen SOC und PT wurde die Testprozedur nicht für alle notwendigen Bedingungen erfüllt (1. und 2. Datenschnitt) (12). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ergaben sich zugunsten von Enfortumab Vedotin hinsichtlich der schweren UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (1. Datenschnitt: 85 %-KI [0,04; 0,99], p = 0,1073; 2. Datenschnitt: 85 %-KI [0,04; 0,99], p = 0,1087) sowie zugunsten des Kontrollarms für die schweren UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (85 %-KI [1,20; 12,09], p = 0,0729; 2. Datenschnitt) und Hyperglykämie (85 %-KI [0,98; 10,30], p = 0,1350; 2. Datenschnitt) zugunsten des Kontrollarms.

Tabelle 1-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Testprozedur für schwere UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) zum 1. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,3820 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0455 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 1,534 | nZP<br>HR: 1,548 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,9994 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,755; 3,119]<br>p = 0,3820** | | **nicht signifikant** |
| Quelle: (12)<br>1. Datenschnitt: 15.07.2020<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); SOC: *System Organ Class*; SP: Studienpopulation; UE: Unerwünschte Ereignisse; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

Tabelle 1-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Testprozedur für schwere UE – Anämie (PT) zum 1. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,2773 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0134 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 0,415 | nZP<br>HR: 0,505 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,8208 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,124; 1,383]<br>p = 0,2773** | | **nicht signifikant** |
| Quelle: (12)<br>1. Datenschnitt: 15.07.2020<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); PT: *Preferred Term*; SP: Studienpopulation; UE: Unerwünschte Ereignisse; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

Tabelle 1-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Testprozedur für schwere UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT) zum 1. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,1073 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0015 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 0,204 | nZP<br>HR: 0,451 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,4960 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,042; 0,986]<br>p = 0,1073** | | **signifikant** |
| Quelle: (12)<br>1. Datenschnitt: 15.07.2020<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); PT: *Preferred Term*; SP: Studienpopulation; UE: Unerwünschte Ereignisse; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

Tabelle 1-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Testprozedur für schwere UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) zum 2. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,0729 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p < 0,0001 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 3,809 | nZP<br>HR: 11,391 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,2473 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[1,200; 12,088]<br>p = 0,0729** | | **signifikant** |
| Quelle: (12)<br>2. Datenschnitt: 30.07.2021<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); SOC: *System Organ Class*; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

Tabelle 1-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Testprozedur für schwere UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) zum 2. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,3243 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0235 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 1,564 | nZP<br>HR: 1,621 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,9818 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,810; 3,018]<br>p = 0,3243** | | **nicht signifikant** |
| Quelle: (12)<br>2. Datenschnitt: 30.07.2021<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); SOC: *System Organ Class*; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) | | | |

Tabelle 1-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE – Anämie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Testprozedur für schwere UE – Anämie (PT) zum 2. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:** Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,1633 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:** Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0091 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:** Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP HR: 0,338 | nZP HR: 0,504 | ja |
| **Schritt 4:** Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,6576 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:** Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,104; 1,095] p = 0,1633** | | **nicht signifikant** |

Quelle: (12)
2. Datenschnitt: 30.07.2021
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); PT: *Preferred Term*; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation)

Tabelle 1-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Testprozedur für schwere UE – Neutrophilenzahl erniedrigt (PT) zum 2. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:** Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,1087 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:** Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0006 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:** Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP HR: 0,205 | nZP HR: 0,423 | ja |
| **Schritt 4:** Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,5236 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:** Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,042; 0,991] p = 0,1087** | | **signifikant** |

Quelle: (12)
2. Datenschnitt: 30.07.2021
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); PT: *Preferred Term*; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation)

Tabelle 1-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE – Hyperglykämie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Testprozedur für schwere UE – Hyperglykämie (PT) zum 2. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,1350 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p < 0,0001 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 3,177 | nZP<br>HR: 14,636 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,2484 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | [0,980; 10,300]<br>**p = 0,1350** | | **signifikant** |

Quelle: (12)
2. Datenschnitt: 30.07.2021
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); PT: *Preferred Term*; SP: Studienpopulation; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation)

### 1.5.4.4 Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ – RCT

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse werden nachfolgende Analysen dargestellt:

- Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301
- Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur AHR15)

#### 1.5.4.4.1 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301

Tabelle 1-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| Endpunkt Studie | Enfortumab Vedotin | | Vinflunin | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b] |
| **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** | | | | | |
| EV-301 | 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 |
| **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse– Progressionsbereinigt** | | | | | |
| EV-301 | 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 |
| | | | | | |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)** | | | | | |
| EV-301 | 3/71 (4,2) | n. e. [n. e.; n. e.] | 11/75 (14,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,27 [0,07; 0,95] p = 0,0292 |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 0/71 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 6/75 (8,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0148 |
| | | | | | |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)** | | | | | |
| EV-301 | 4/71 (5,6) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0/75 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0386 |
| | | | | | |

| Endpunkt Studie | Enfortumab Vedotin | | Vinflunin | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b] |
| Quelle: (59, 60)<br>1. Datenschnitt: 15.07.2020<br>a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.<br>b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.<br>Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio*; 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; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class.* | | | | | |

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten innerhalb der Vinflunin-Teilpopulation unter Enfortumab Vedotin (49,3 %) geringer auf als unter einer Behandlung mit Vinflunin (60,0 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE war im Enfortumab Vedotin-Arm um etwa 10 Monate länger (11,53 Monate vs. 1,94 Monate). Der Vergleich der beiden Behandlungsarmen ergab einen numerischen Vorteil für Enfortumab Vedotin gegenüber der Behandlung mit Vinflunin (HR: 0,66 (95 %-KI [0,42; 1,02]), p = 0,0615; 1. Datenschnitt; siehe Abbildung 65), welcher nicht statistisch signifikant war.

Im Rahmen der progressionsbereinigten Auswertung konnte hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin beobachtet werden (HR: 0,60 (95 %-KI [0,38; 0,95]); p = 0,0281; 1. Datenschnitt; siehe Abbildung 66).

In Bezug auf die SOC und PT zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR: 0,27 (95 %-KI [0,07; 0,95]), p = 0,0292) sowie dem zugehörigen PT „Febrile Neutropenie“ (p = 0,0148). Das Auftreten von „Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes“ (SOC) war unter Enfortumab Vedotin signifikant erhöht (p = 0,0386) (1. Datenschnitt).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zu den SOC und PT finden sich im Anhang „Modul4A – Statistik-Outputs zum Anhang4-G3“.

Tabelle 1-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Endpunkt Studie** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]** |
| **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** | | | | | |
| EV-301 | 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 |
| **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse– Progressionsbereinigt** | | | | | |
| EV-301 | 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 |
| | | | | | |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)** | | | | | |
| EV-301 | 3/71 (4,2) | n. e. [n. e.; n. e.] | 11/75 (14,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,27 [0,07; 0,95] p = 0,0292 |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) – Febrile Neutropenie (PT)** | | | | | |
| EV-301 | 0/71 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 6/75 (8,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0148 |
| | | | | | |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)** | | | | | |
| EV-301 | 4/71 (5,6) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0/75 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0386 |
| | | | | | |

Quelle: (61, 62)
2. Datenschnitt: 30.07.2021
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.
Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio*; 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; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class.*

Mit 52,1 % (Enfortumab Vedotin) bzw. 65,3 % (Vinflunin) wies zum 2. Datenschnitt ein geringerer Anteil an Patienten im Enfortumab Vedotin-Arm im Vergleich zum Vinflunin-Arm ein SUE auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE war im Enfortumab Vedotin-Arm um etwa 7 Monate länger (8,51 Monate vs. 1,94 Monate). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Enfortumab Vedotin (HR: 0,62 (95 %-KI [0,41; 0,96]); p = 0,0300; 2. Datenschnitt; siehe Abbildung 67). Werden die Ereignisse, welcher einer Krankheitsprogression zugeordnet werden können, nicht berücksichtigt, so zeigt sich für den Endpunkt SUE ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin (HR: 0,58 (95 %-KI [0,37; 0,91]); p = 0,0174; 2. Datenschnitt; siehe Abbildung 68).

Hinsichtlich der SOC und PT ergab sich keine Änderung der Aussage im Vergleich zum 1. Datenschnitt.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zu den SOC und PT finden sich im Anhang „Modul4A – Statistik-Outputs zum Anhang4-G3“.

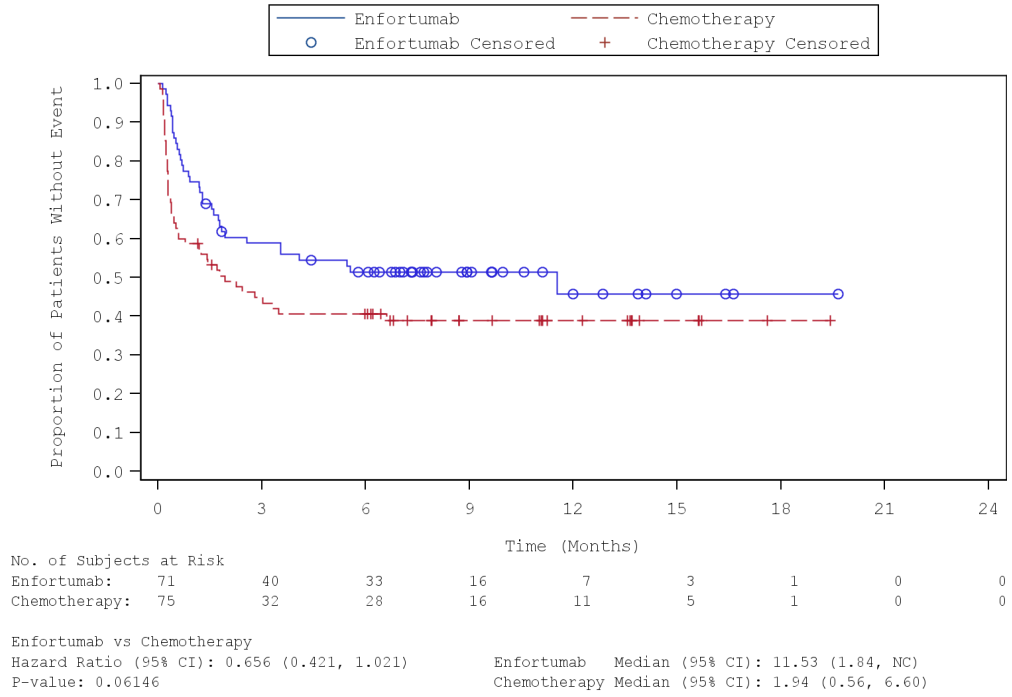



Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (63)

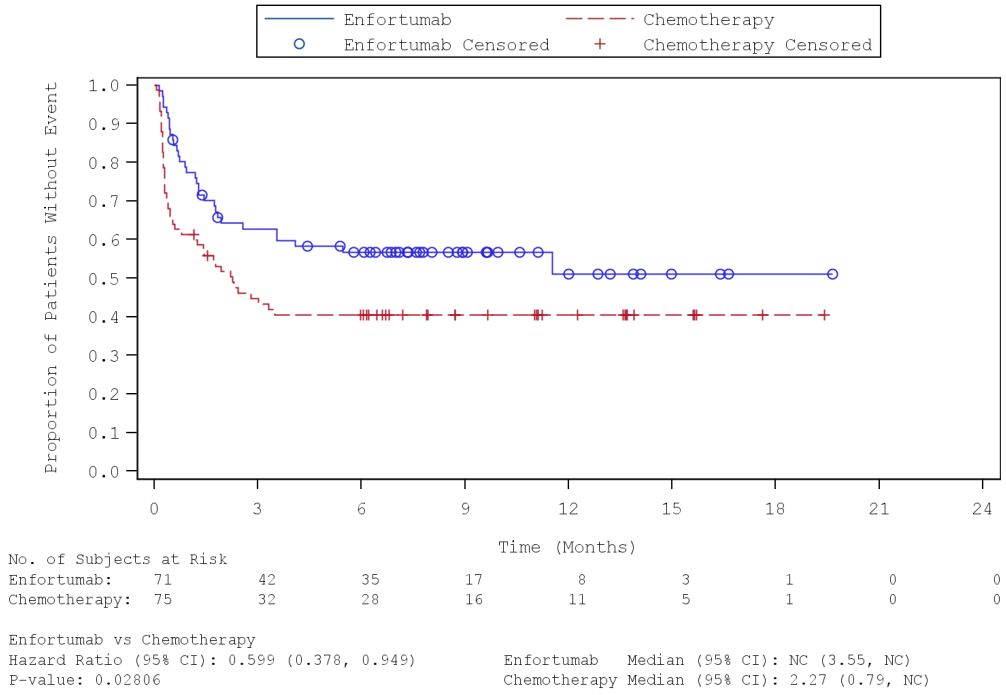



Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (64)

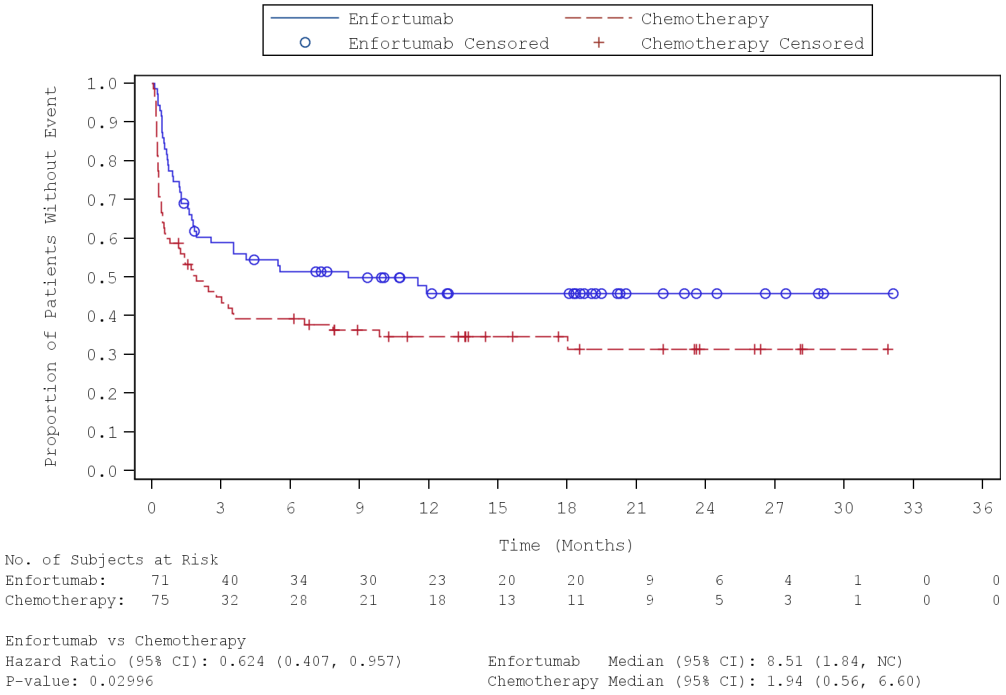



Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (65)

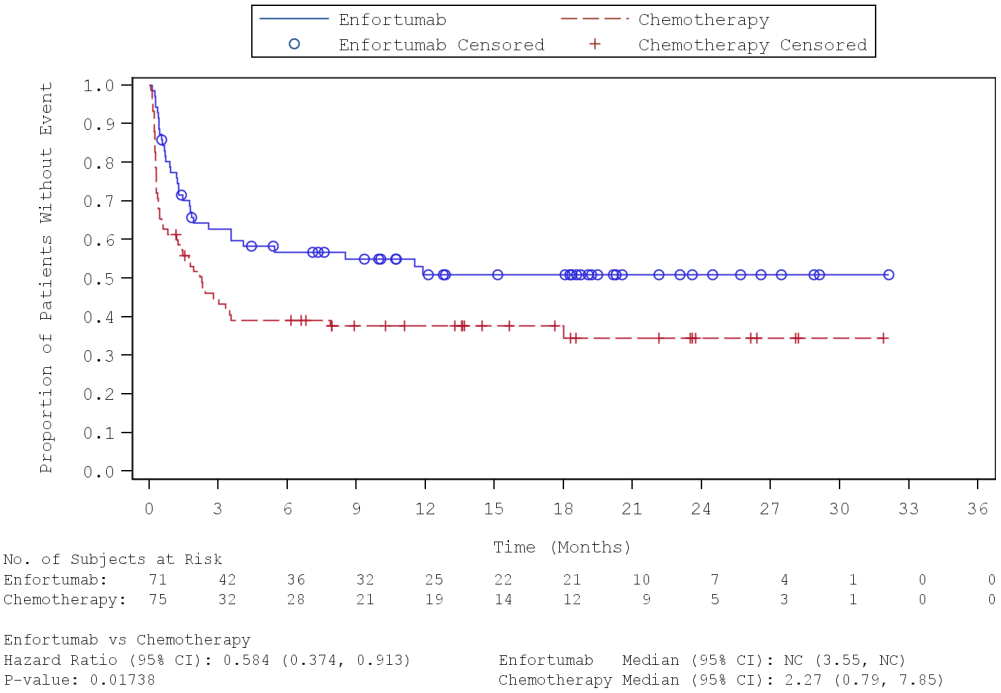



Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (66)

#### 1.5.4.4.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$)

Die Anhebungsregel konnte zum 1. Datenschnitt ausschließlich für das PT „Akute Nierenschädigung“ durchgeführt werden. Für den 2. Datenschnitt konnte die Anhebungsregel für kein SUE inkl. SOC und PT angewendet werden, da die Bedingungen der Testprozeduren nicht erfüllt waren (12).

Für das PT „Akute Nierenschäden“ ergab sich unter Anwendung der Anhebungsregel kein statistisch signifikanter Unterschied (85 %-KI [0,77; 8,61], p = 0,2401; 1. Datenschnitt; siehe Tabelle 1-65).

Tabelle 1-67: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE – Akute Nierenschädigung (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Testprozedur für SUE – Akute Nierenschädigung (PT) zum 1. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,2401 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0389 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 2,580 | nZP<br>HR: 2,259 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,8698 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,773; 8,609]**<br>**p = 0,2401** | | **nicht signifikant** |

Quelle: (12)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); PT: *Preferred Term*; SP: Studienpopulation; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation)

### 1.5.4.5 Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ – RCT

Für den Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse werden nachfolgende Analysen dargestellt:

- Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301
- Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur AHR15)

#### 1.5.4.5.1 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301

Tabelle 1-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]** |
| **Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse** | | | | | |
| EV-301 | 22/71 (31,0) | n. e. [11,53; n. e.] | 19/75 (25,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 1,19 [0,65; 2,20] p = 0,5750 |

Quelle: (67)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten 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; n. e.: Nicht erreicht.

Unter Enfortumab Vedotin (22/71; 31,0 %) brach ein etwas höherer Anteil an Patienten die Studie aufgrund eines UE ab als in der Vinflunin-Gruppe (19/75; 25,3 %) (1. Datenschnitt). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Zwischen Enfortumab Vedotin und Vinflunin konnte insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Therapieabbrüche aufgrund eines UE beobachtet werden (HR: 1,19 (95 %-KI [0,65; 2,20]); p = 0,5750: 1. Datenschnitt; siehe Abbildung 69)

Eine Übersicht über alle Abbruchgründe aufgrund von UE nach SOC und PT findet sich in Tabelle 1-67.

Tabelle 1-69: Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Abbruchgrund**<br>**Systemorganklasse**<br>***Preferred Term*** | **Enfortumab Vedotin**<br>**n (%)** | **Vinflunin**<br>**n (%)** |
|---|---|---|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 1 (1,4) | 6 (8,0) |
| Anämie | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Febrile Neutropenie | 0 (0,0) | 3 (4,0) |
| Neutropenie | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Panzytopenie | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Thrombozytopenie | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes | 0 (0,0) | 3 (4,0) |
| Verstopfung | 0 (0,0) | 2 (2,7) |
| Darmverschluss | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Dünndarmverschluss | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort | 0 (0,0) | 4 (5,3) |
| Asthenie | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Tod | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes | 0 (0,0) | 2 (2,7) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 2 (2,8) | 1 (1,3) |
| Sepsis | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Septischer Schock | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Bakterielle Harnwegsinfektion | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Sturz | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Untersuchungen | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Leberenzym erhöht | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 2 (2,8) | 1 (1,3) |
| Zelltod | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Hyperkalziämie | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Hyperglykämie | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Rückenschmerzen | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 3 (4,2) | 3 (4,0) |

| **Abbruchgrund**<br>**Systemorganklasse**<br>***Preferred Term*** | **Enfortumab Vedotin**<br>**n (%)** | **Vinflunin**<br>**n (%)** |
|---|---|---|
| Progression eines malignen Neoplasmas | 3 (4,2) | 2 (2,7) |
| Metastasen im Zentralnervensystem | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 8 (11,3) | 0 (0,0) |
| Zerebralhämatom | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Periphere Neuropathie | 2 (2,8) | 0 (0,0) |
| Periphere motorische Neuropathie | 2 (2,8) | 0 (0,0) |
| Periphere sensorische Neuropathie | 4 (5,6) | 0 (0,0) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 2 (2,8) | 0 (0,0) |
| Akute Nierenschäden | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Nierenfunktionsbeeinträchtigung | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Atemnot | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 4 (5,6) | 0 (0,0) |
| Dermatitis bulloes | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Ausschlag | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Ausschlag makulo-papulös | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Toxischer Hautausschlag | 1 (1,4) | 0 (0,0) |

Quelle: (67)

Abkürzungen: n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*.

Tabelle 1-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Endpunkt Studie** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]** |
| **Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse** | | | | | |
| EV-301 | 25/71 (35,2) | n. e. [11,53; n. e.] | 20/75 (26,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 1,27 [0,71; 2,29] p = 0,4200 |

Quelle: (68)
2. Datenschnitt: 30.07.2021
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten 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; n. e.: Nicht erreicht.

Zwischen Enfortumab Vedotin und Vinflunin konnte insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund eines UE beobachtet werden (HR: 1,27 (95 %-KI [0,71; 2,29]); p = 0,4200; 2. Datenschnitt; siehe Abbildung 70)

Eine Übersicht über alle Abbruchgründe aufgrund von UE nach SOC und PT findet sich in Tabelle 1-69

Tabelle 1-71: Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Abbruchgrund Systemorganklasse *Preferred Term*** | **Enfortumab Vedotin n (%)** | **Vinflunin n (%)** |
|---|---|---|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 1 (1,4) | 6 (8,0) |
| Anämie | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Febrile Neutropenie | 0 (0,0) | 3 (4,0) |
| Neutropenie | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Panzytopenie | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Thrombozytopenie | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes | 0 (0,0) | 3 (4,0) |
| Verstopfung | 0 (0,0) | 2 (2,7) |
| Darmverschluss | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Dünndarmverschluss | 0 (0,0) | 1 (1,3) |

| **Abbruchgrund**<br>**Systemorganklasse**<br>***Preferred Term*** | **Enfortumab Vedotin**<br>**n (%)** | **Vinflunin**<br>**n (%)** |
|---|---|---|
| Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort | 0 (0,0) | 4 (5,3) |
| Asthenie | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Tod | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes | 0 (0,0) | 2 (2,7) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 2 (2,8) | 1 (1,3) |
| Sepsis | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Septischer Schock | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Bakterielle Harnwegsinfektion | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Sturz | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Untersuchungen | 1 (1,4) | 1 (1,3) |
| Leberenzym erhöht | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Lipase erhöht | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 2 (2,8) | 1 (1,3) |
| Zelltod | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Hyperkalziämie | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Hyperglykämie | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Rückenschmerzen | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 3 (4,2) | 3 (4,0) |
| Progression eines malignen Neoplasmas | 3 (4,2) | 2 (2,7) |
| Metastasen im Zentralnervensystem | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 11 (15,5) | 0 (0,0) |
| Zerebralhämatom | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Periphere Neuropathie | 3 (4,2) | 0 (0,0) |
| Periphere motorische Neuropathie | 2 (2,8) | 0 (0,0) |
| Periphere sensomotorische Neuropathie | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Periphere sensorische Neuropathie | 5 (7,0) | 0 (0,0) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 2 (2,8) | 0 (0,0) |
| Akute Nierenschäden | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Nierenfunktionsbeeinträchtigung | 1 (1,4) | 0 (0,0) |

| **Abbruchgrund**<br>**Systemorganklasse**<br>***Preferred Term*** | **Enfortumab Vedotin**<br>**n (%)** | **Vinflunin**<br>**n (%)** |
|---|---|---|
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Atemnot | 0 (0,0) | 1 (1,3) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 4 (5,6) | 0 (0,0) |
| Dermatitis bulloes | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Ausschlag | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Ausschlag makulo-papulös | 1 (1,4) | 0 (0,0) |
| Toxischer Hautausschlag | 1 (1,4) | 0 (0,0) |

Quelle: (68)

Abkürzungen: n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*.

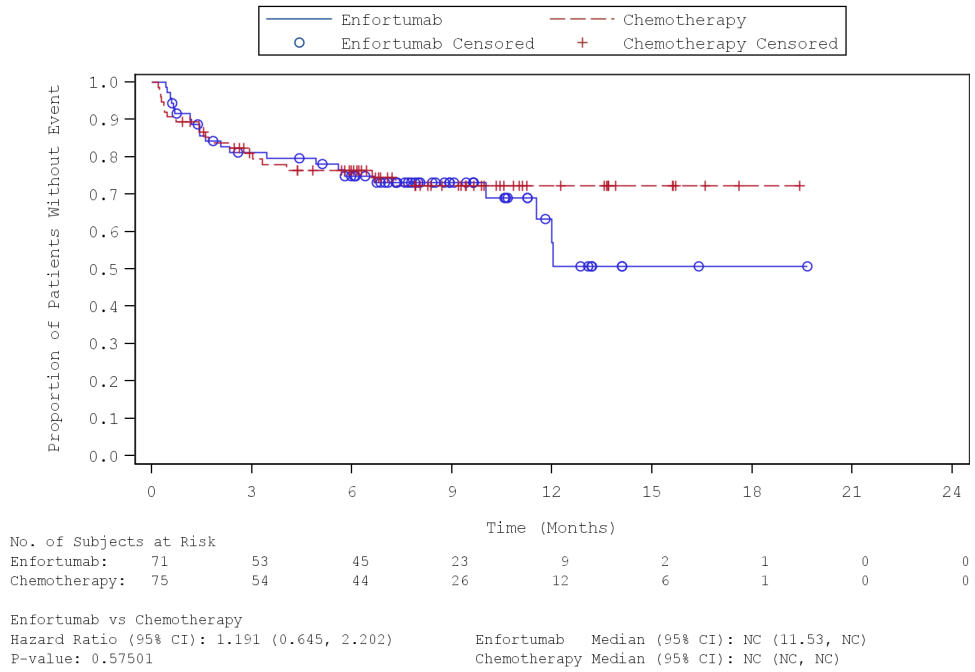



Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (69)

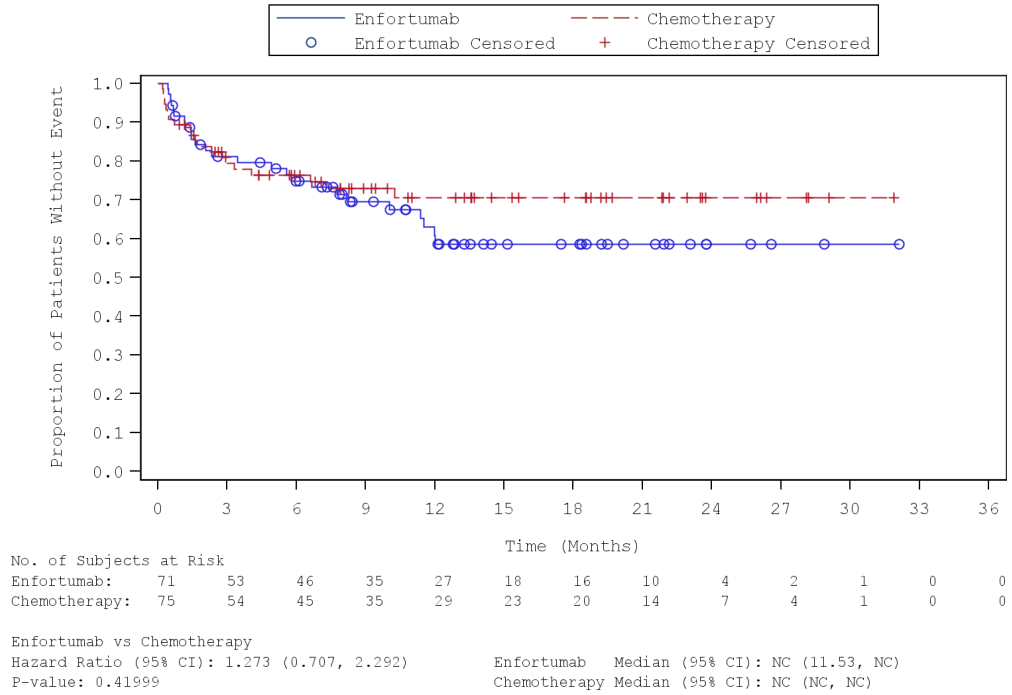



Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (70)

#### 1.5.4.5.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$)

Die Anhebungsregel konnte für den Endpunkt Abbruch aufgrund unerwünschter UE zum 1. und 2. Datenschnitt nicht angewendet werden, da die Bedingungen der Testprozedur nicht erfüllt waren (12).

### 1.5.4.6 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ – RCT

Für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse werden nachfolgende Analysen dargestellt:

- Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301
- Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur AHR15)

#### 1.5.4.6.1 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301

***Hyperglykämie***

Tabelle 1-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| Endpunkt Studie EV-301 | Enfortumab Vedotin | | Vinflunin | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b] |
| **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie** | | | | | |
| Gesamt | 9/71 (12,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 4/75 (5,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 2,46 [0,76; 8,00] p = 0,1211 |
| nicht schwer | 6/71 (8,5) | n. e. [n. e.; n. e.] | 3/75 (4,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 2,20 [0,55; 8,78] p = 0,2540 |
| schwer | 6/71 (8,5) | n. e. [n. e.; n. e.] | 1/75 (1,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 6,49 [0,78; 53,88] p = 0,0460 |
| schwer-wiegend | 1/71 (1,4) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0/75 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,3002 |

Quelle: (71)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten 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; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht.

Es zeigte sich weder für die Gesamtrate (p = 0,1211), noch für die nicht schweren (p = 0,2540) sowie schwerwiegenden Ereignisse (p = 0,3002) einer Hyperglykämie zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das Auftreten von schweren Hyperglykämien war unter Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Therapie mit Vinflunin statistisch signifikant erhöht (HR: 6,49 (95 %-KI [0,78; 53,88]); 1. Datenschnitt;

p = 0,0460) und spiegelt maßgeblich das Ergebnis des PT – Hyperglykämie bei den schweren UE nach SOC und PT wider (siehe Abschnitt 1.5.4.3.1).

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven zum 1. Datenschnitt können der Abbildung 71 bis Abbildung 74 entnommen werden.

Tabelle 1-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]** |
| **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie** | | | | | |
| Gesamt | 9/71 (12,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 5/75 (6,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 1,94 [0,65; 5,78] p = 0,2289 |
| nicht schwer | 6/71 (8,5) | n. e. [n. e.; n. e.] | 4/75 (5,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 1,60 [0,45; 5,67] p = 0,4641 |
| schwer | 6/71 (8,5) | n. e. [n. e.; n. e.] | 2/75 (2,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 3,16 [0,64; 15,67] p = 0,1371 |
| schwer-wiegend | 1/71 (1,4) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0/75 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,3002 |

Quelle: (72)
2. Datenschnitt: 30.07.2021
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten 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; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht.

In der Vinflunin-Teilpopulation ergab sich zum 2. Datenschnitt für das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse – Hyperglykämie kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Gesamtrate an Ereignissen sowie differenziert nach Schweregrad. Auch hinsichtlich der schweren UE war im 2. Datenschnitt kein signifikanter Unterschied mehr zu beobachten (HR: 3,16 (95 %-KI [0,64; 15,67]); p = 0,1371).

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven zum 2. Datenschnitt können der Abbildung 71 bis Abbildung 74 entnommen werden.

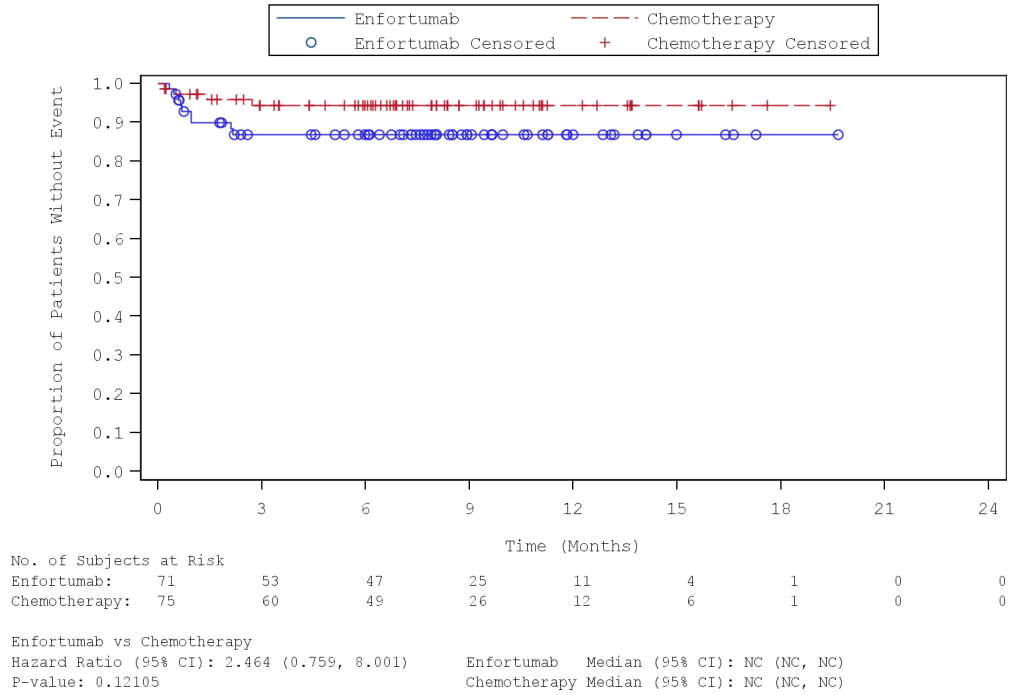



Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Gesamt)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

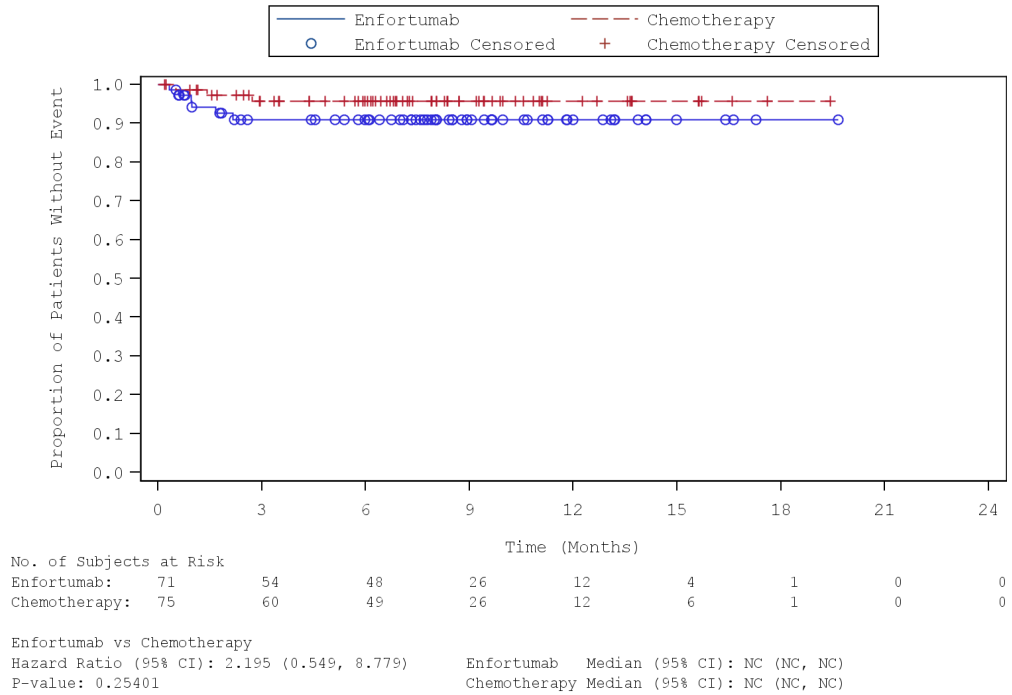



Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Nicht schwer)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

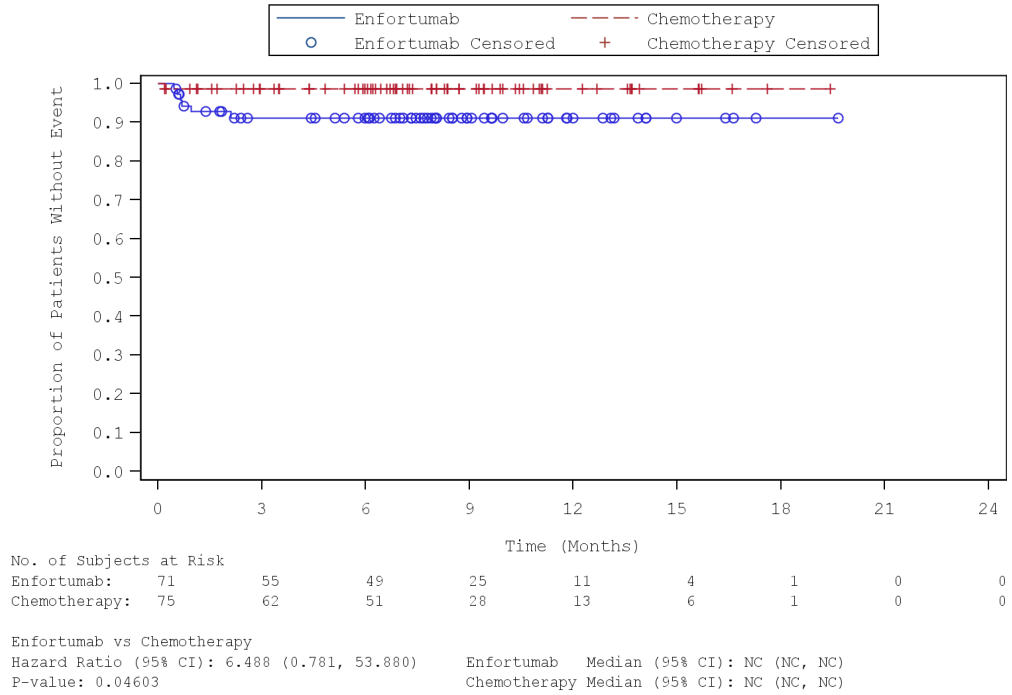



Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Schwer)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

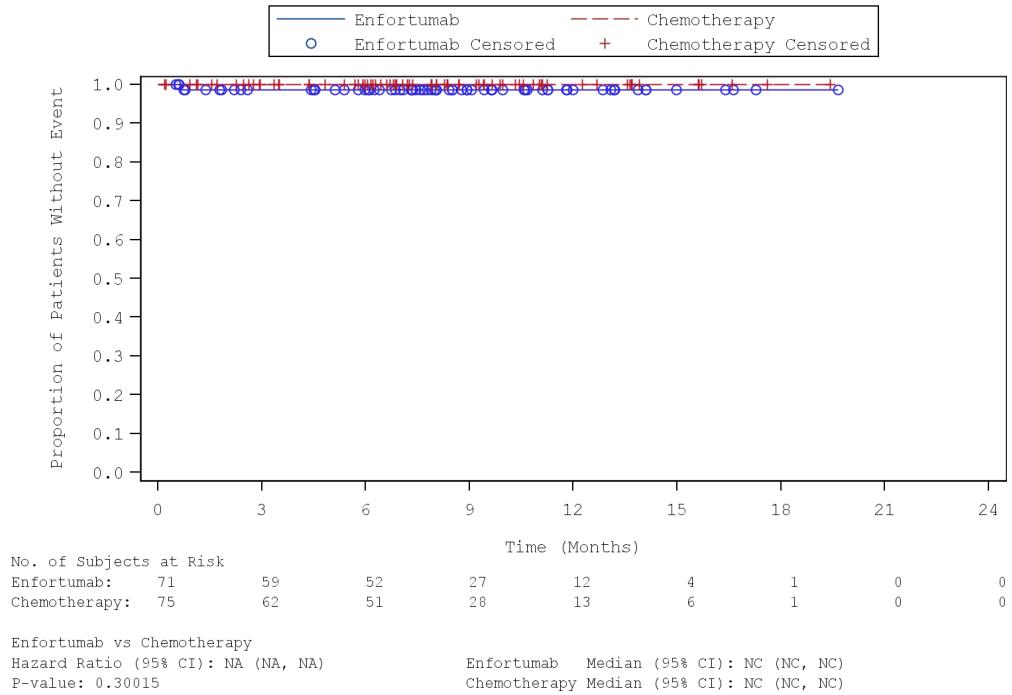



Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Schwerwiegend)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

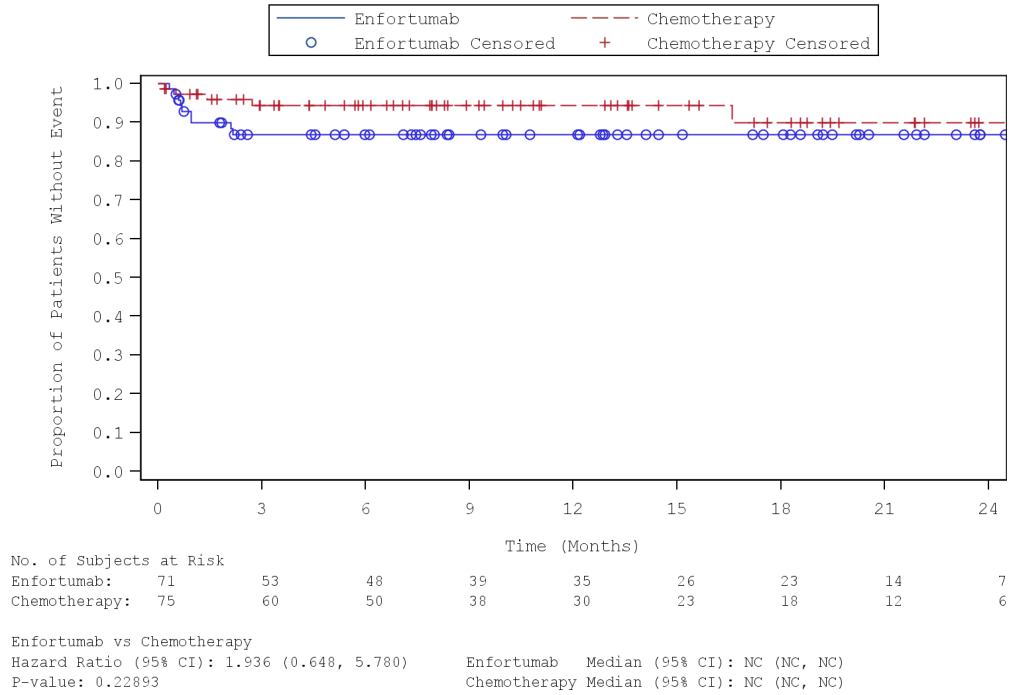



Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Gesamt)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

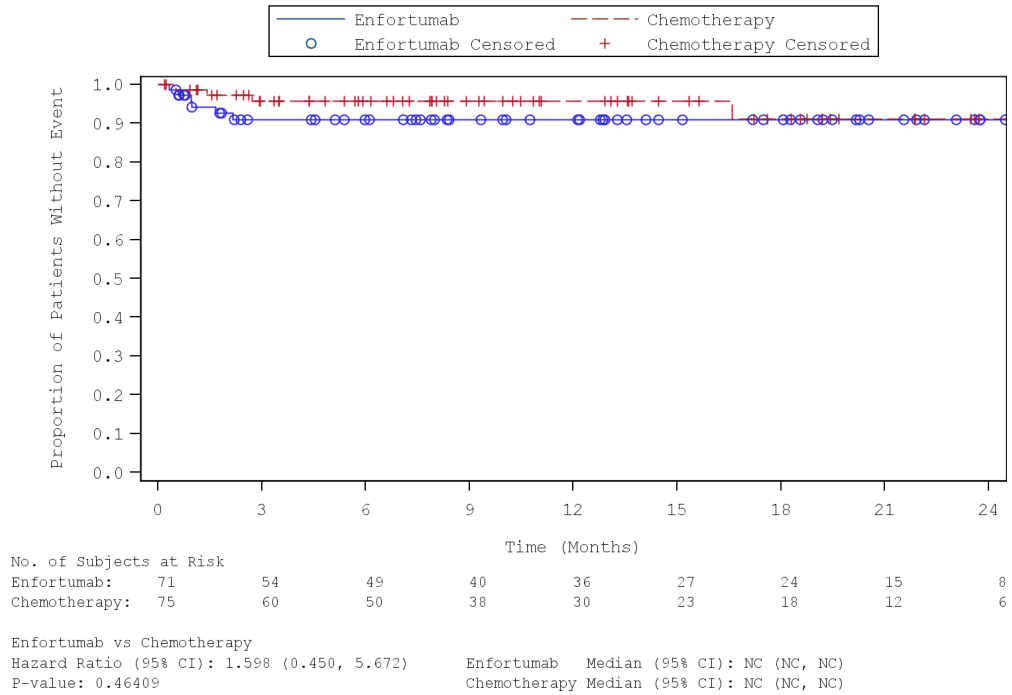



Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Nicht schwer)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

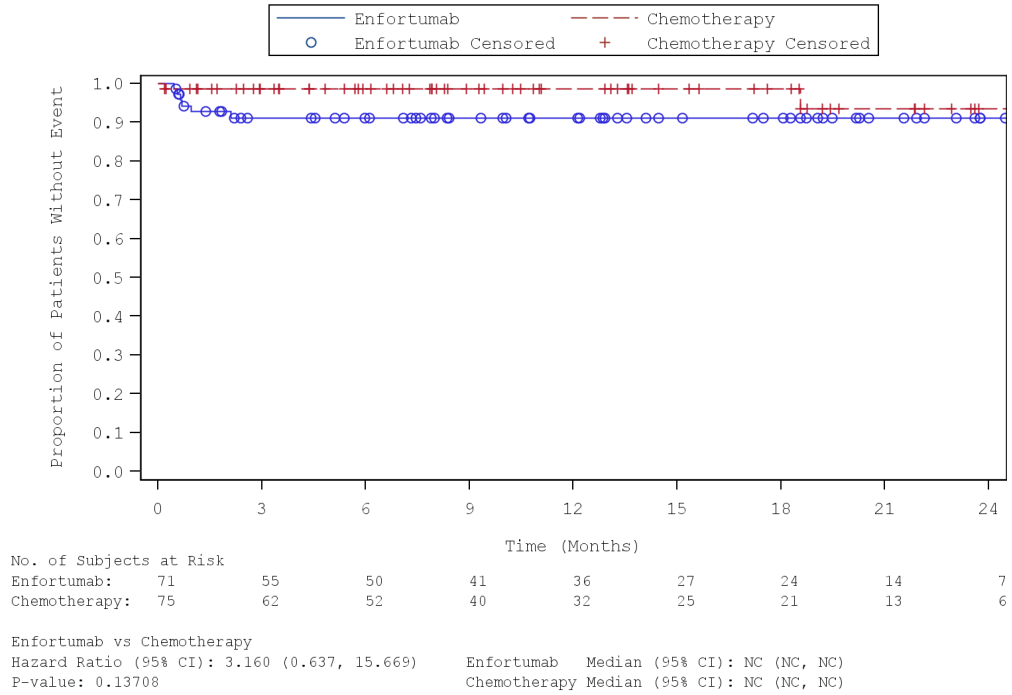



Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Schwer)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

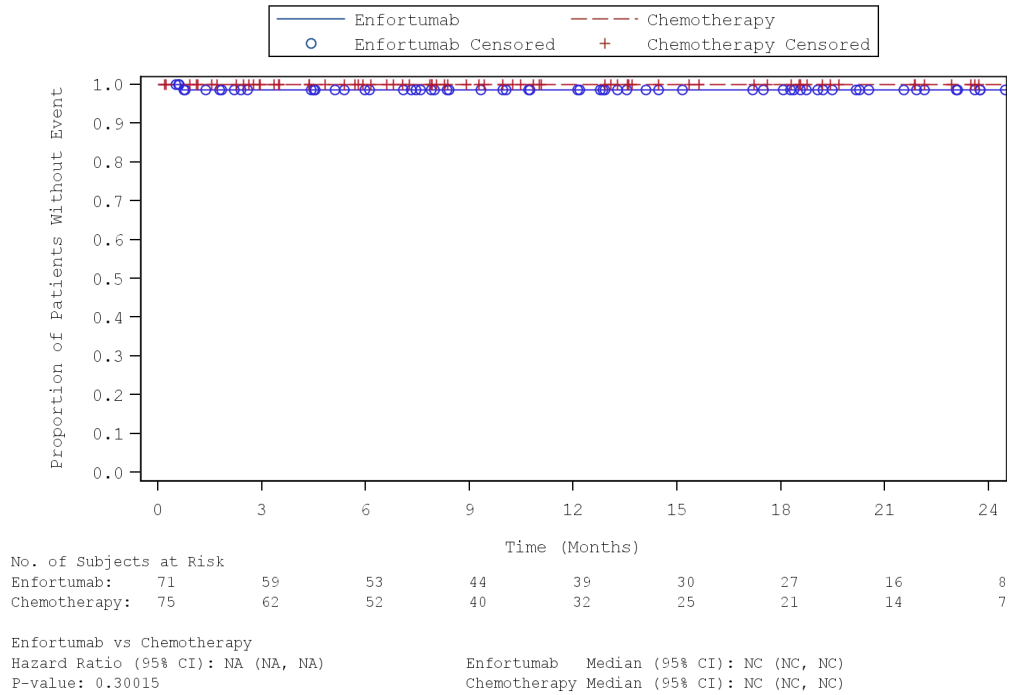



Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Schwerwiegend)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

### *Infusionsbedingte Reaktion*

Tabelle 1-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]** |
| **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion** | | | | | |
| Gesamt | 3/71 (4,2) | n. e. [n. e.; n. e.] | 5/75 (6,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,62 [0,15; 2,58] p = 0,5060 |
| nicht schwer | 3/71 (4,2) | n. e. [n. e.; n. e.] | 5/75 (6,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,62 [0,15; 2,58] p = 0,5060 |
| schwer | 0/71 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0/75 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. |
| schwer-wiegend | 0/71 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 1/75 (1,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,3320 |

Quelle: (71)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten 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; n. e.: Nicht erreicht.

Innerhalb der Vinflunin-Teilpopulation ergab sich hinsichtlich des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse – infusionsbedingte Reaktion zum 1. Datenschnitt kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Gesamtrate an Ereignissen sowie differenziert nach Schweregrad.

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven zum 1. Datenschnitt können der Abbildung 79 bis Abbildung 81 entnommen werden.

Tabelle 1-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]** |
| **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion** | | | | | |
| Gesamt | 4/71 (5,6) | n. e. [n. e.; n. e.] | 6/75 (8,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,67 [0,19; 2,36] p = 0,5308 |
| nicht schwer | 4/71 (5,6) | n. e. [n. e.; n. e.] | 6/75 (8,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,67 [0,19; 2,36] p = 0,5308 |
| schwer | 0/71 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0/75 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. |
| schwer-wiegend | 0/71 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 1/75 (1,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,3320 |

Quelle: (72)
2. Datenschnitt: 30.07.2021
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten 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; n. e.: Nicht erreicht.

Innerhalb der Vinflunin-Teilpopulation ergab sich hinsichtlich des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse – infusionsbedingte Reaktion auch zum 2. Datenschnitt kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Gesamtrate an Ereignissen sowie differenziert nach Schweregrad.

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven zum 2. Datenschnitt können der Abbildung 82 bis Abbildung 84 entnommen werden.

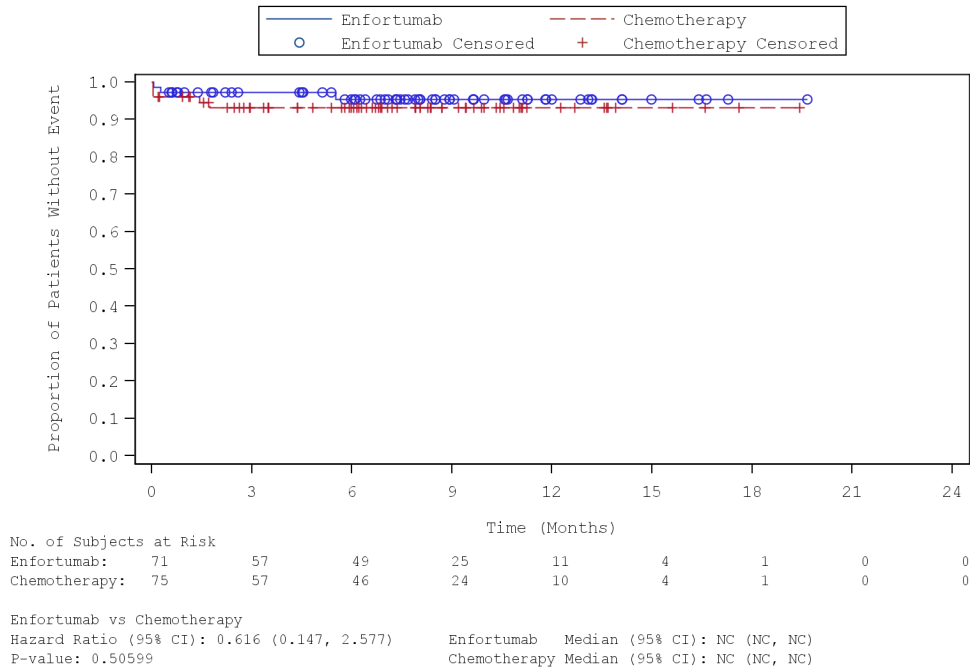



Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Gesamt)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

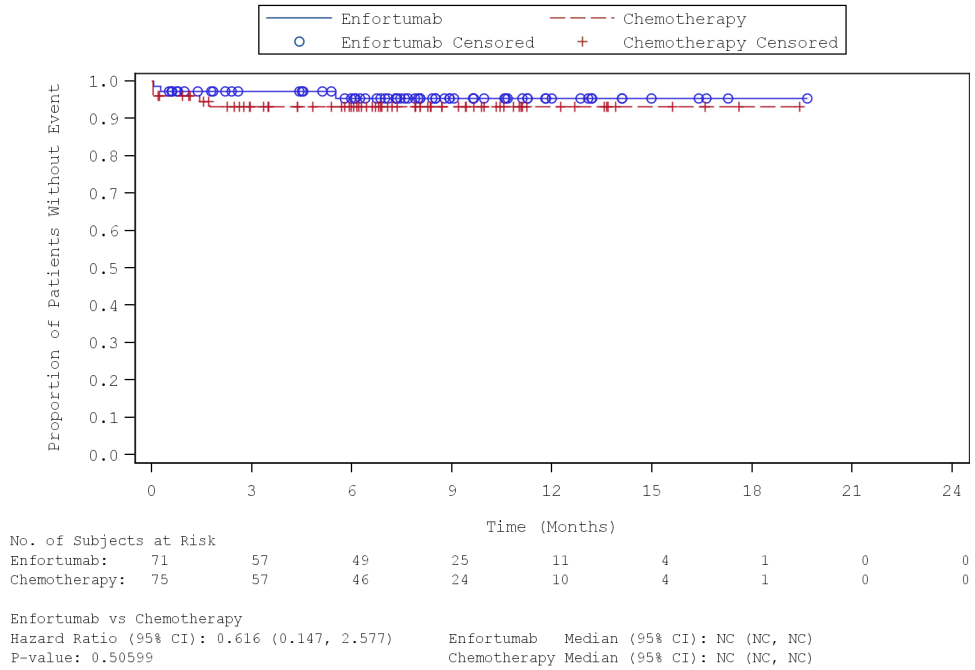



Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Nicht schwer)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

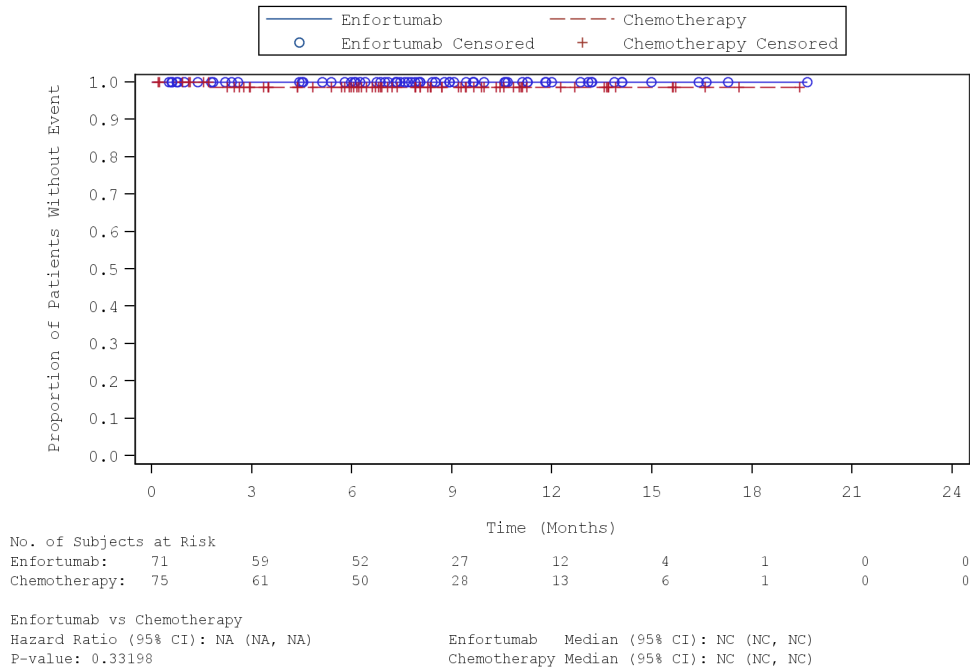



Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Schwerwiegend)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

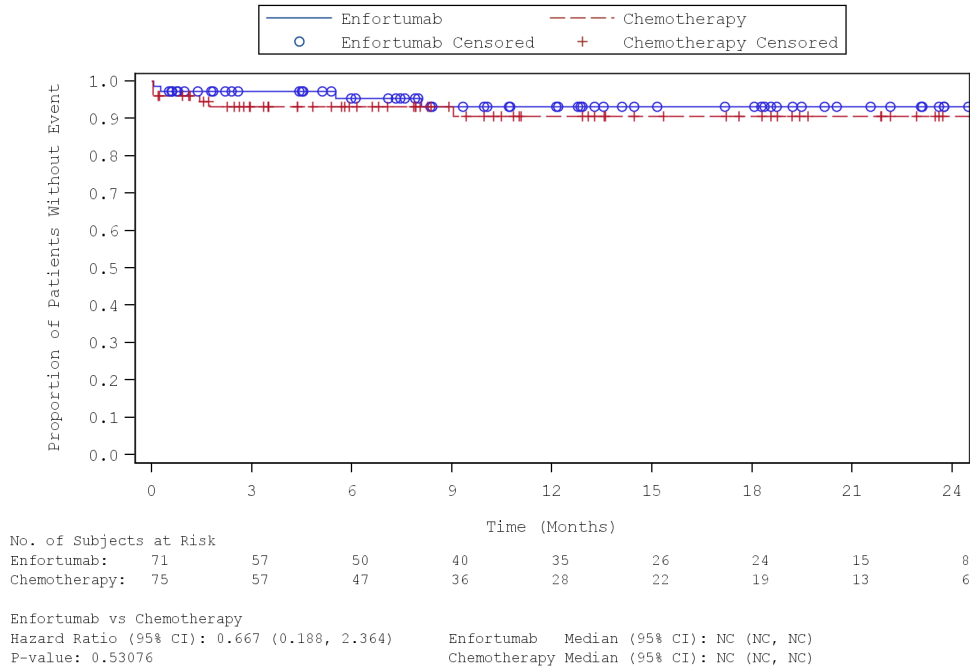



Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Gesamt)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

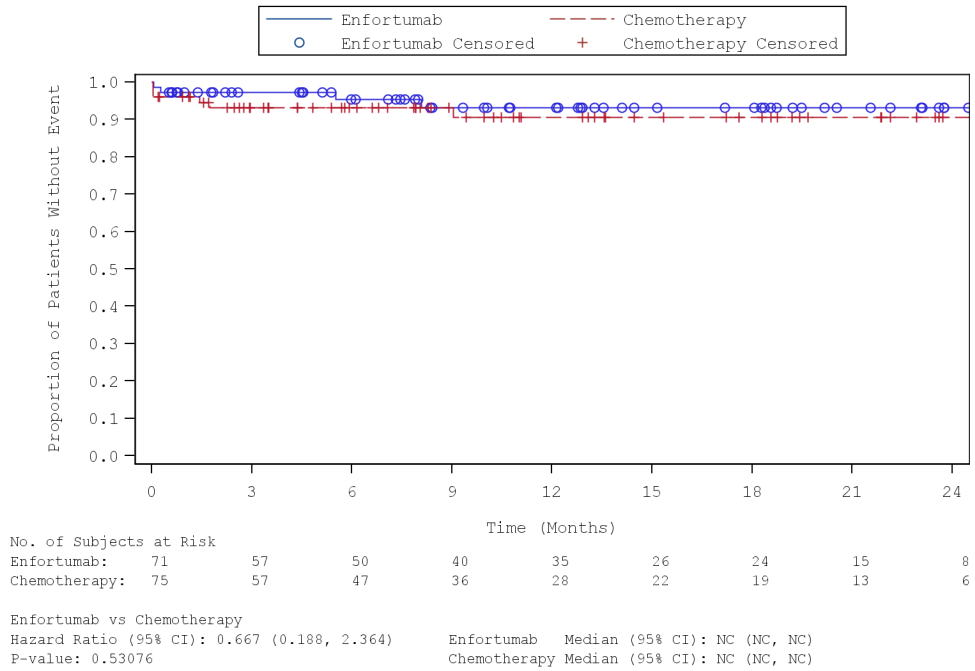



Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Nicht schwer)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

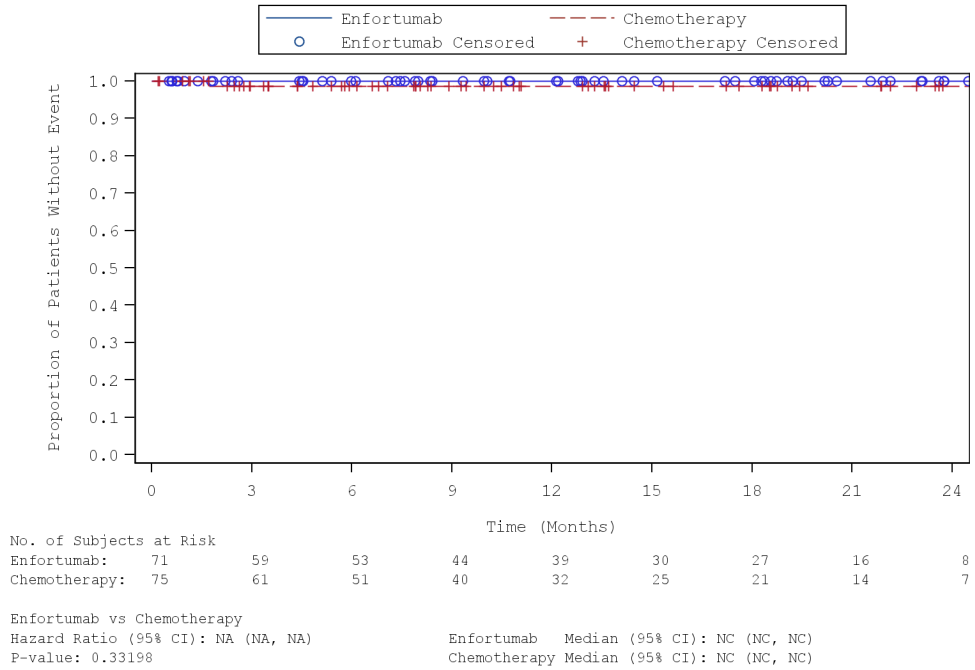



Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Infusionsbedingte Reaktion (Schwerwiegend)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

***Periphere Neuropathie***

Tabelle 1-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]** |
| **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie** | | | | | |
| Gesamt | 35/71 (49,3) | 5,78 [2,89; 11,99] | 13/75 (17,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 3,65 [1,92; 6,92] p < 0,0001 |
| nicht schwer | 35/71 (49,3) | 5,78 [2,89; 11,99] | 13/75 (17,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 3,65 [1,92; 6,92] p < 0,0001 |
| schwer | 6/71 (8,5) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0/75 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0114 |
| schwer-wiegend | 1/71 (1,4) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0/75 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,3053 |

Quelle: (71)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten 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; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht.

Bei mehr als doppelt so vielen Patienten unter einer Therapie mit Enfortumab Vedotin (49,3 %) im Vergleich zu einer Behandlung mit Vinflunin (17,3 %) trat mindestens eine periphere Neuropathie auf (1. Datenschnitt). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enfortumab Vedotin in Bezug auf die Gesamtrate (HR: 3,65 (95 %-KI [1,92; 6,92]); p < 0,0001), die nicht-schweren (HR: 3,65 (95 %-KI [1,92; 6,92]); p < 0,0001) und schweren (p = 0,0114) peripheren Neuropathien. Auf Basis der schwerwiegenden Ereignisse konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (1. Datenschnitt).

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven zum 1. Datenschnitt können der Abbildung 85 bis Abbildung 88 entnommen werden.

Tabelle 1-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]** |
| **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie** | | | | | |
| Gesamt | 36/71 (50,7) | 5,78 [2,89; 10,84] | 14/75 (18,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 3,53 [1,90; 6,57] p < 0,0001 |
| nicht schwer | 36/71 (50,7) | 5,78 [2,89; 10,84] | 14/75 (18,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 3,53 [1,90; 6,57] p < 0,0001 |
| schwer | 7/71 (9,9) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0/75 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0068 |
| schwer-wiegend | 1/71 (1,4) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0/75 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,3053 |

Quelle: (72)
2. Datenschnitt: 30.07.2021
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten 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; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht.

Auch zum 2. Datenschnitt zeigte sich für das UE von besonderem Interesse – periphere Neuropathie ein statistisch signifikant höheres Auftreten unter Enfortumab Vedotin für die Gesamtrate, nicht schweren und schweren Ereignisse. Hinsichtlich der schwerwiegenden Ereignisse ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven zum 2. Datenschnitt können der Abbildung 89 bis Abbildung 92 entnommen werden.

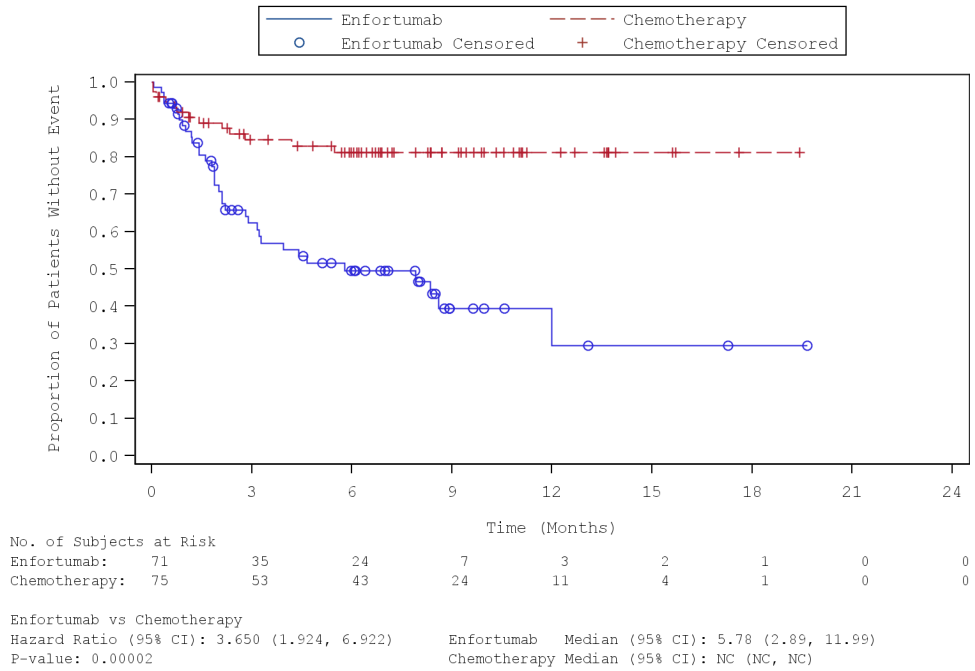



Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Gesamt)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

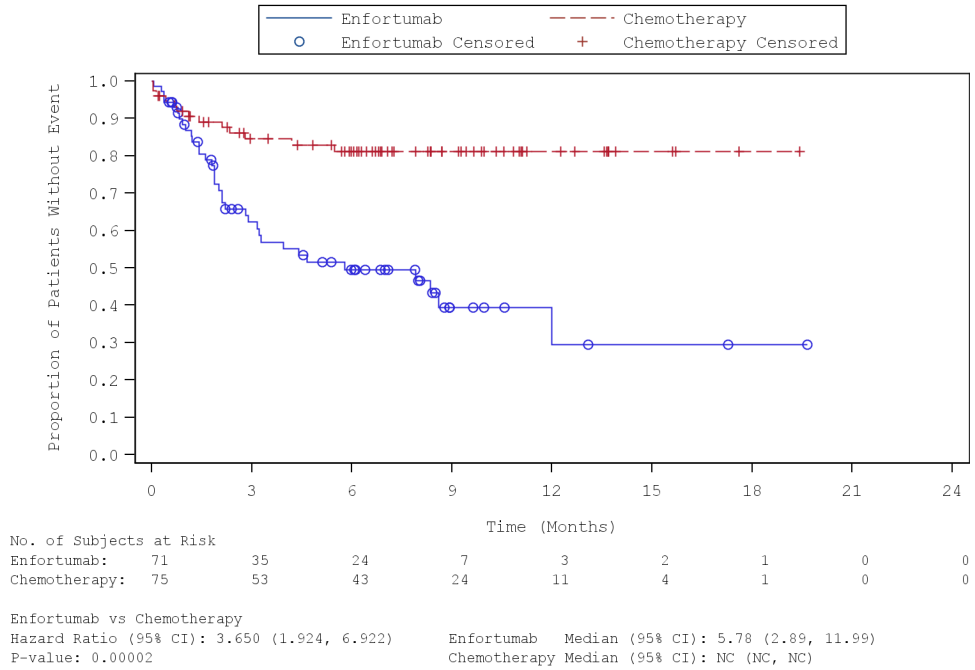



Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Nicht schwer)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

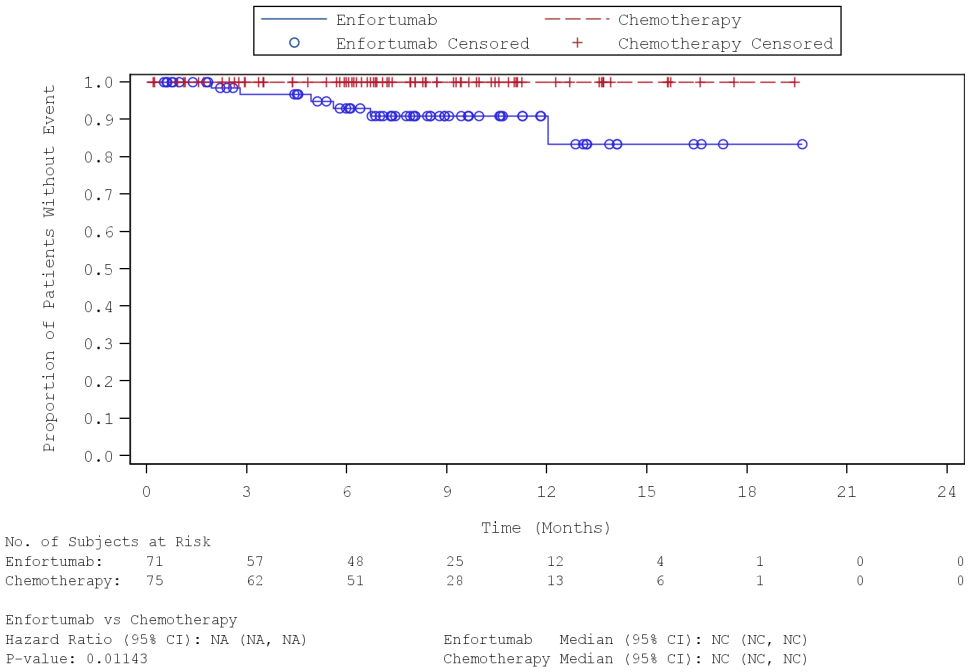



Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Schwer)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

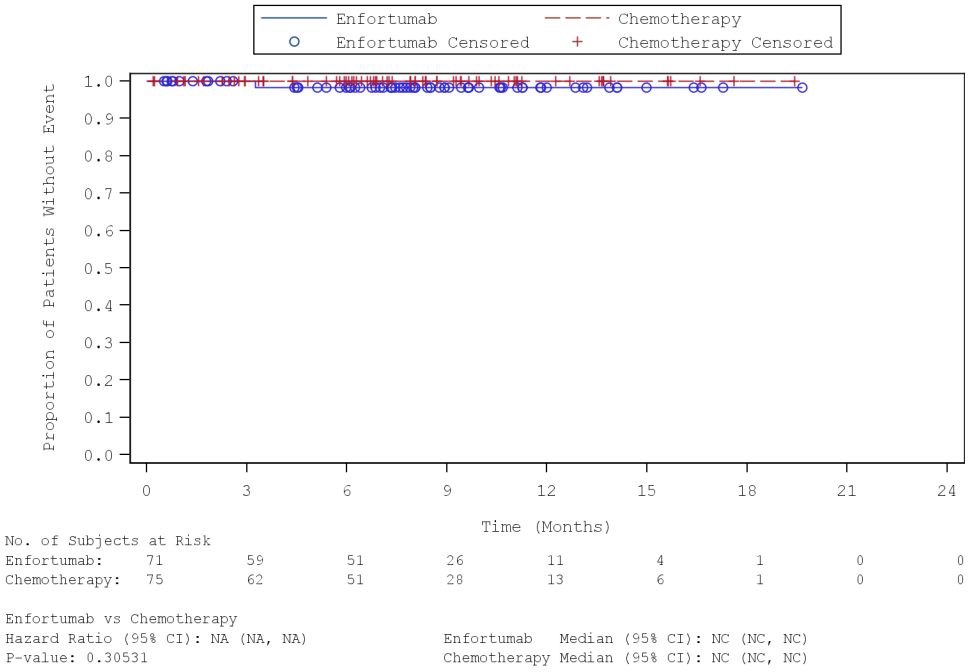



Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Schwerwiegend)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

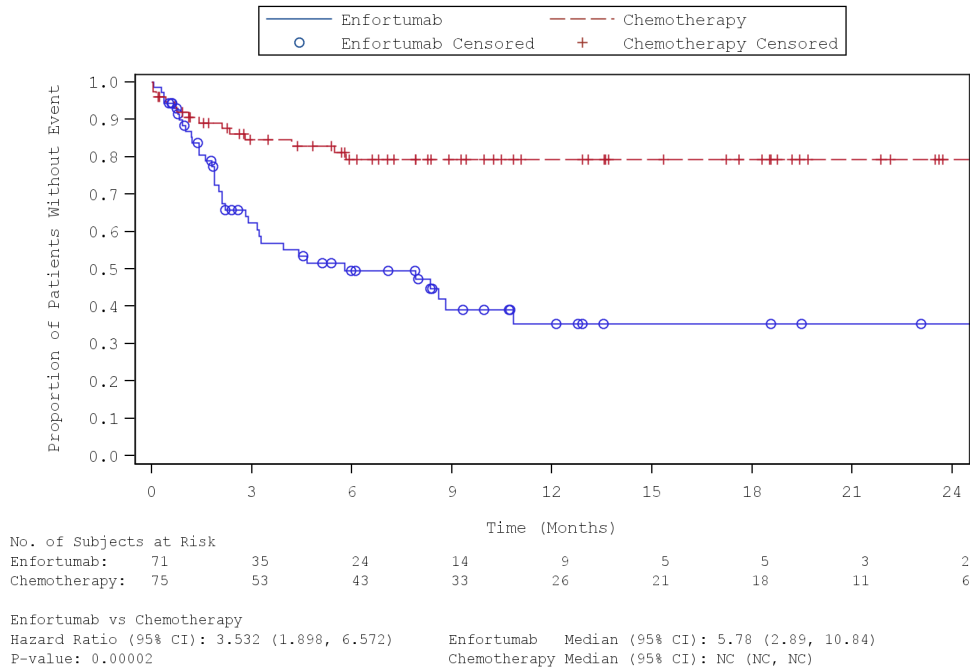



Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Gesamt)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

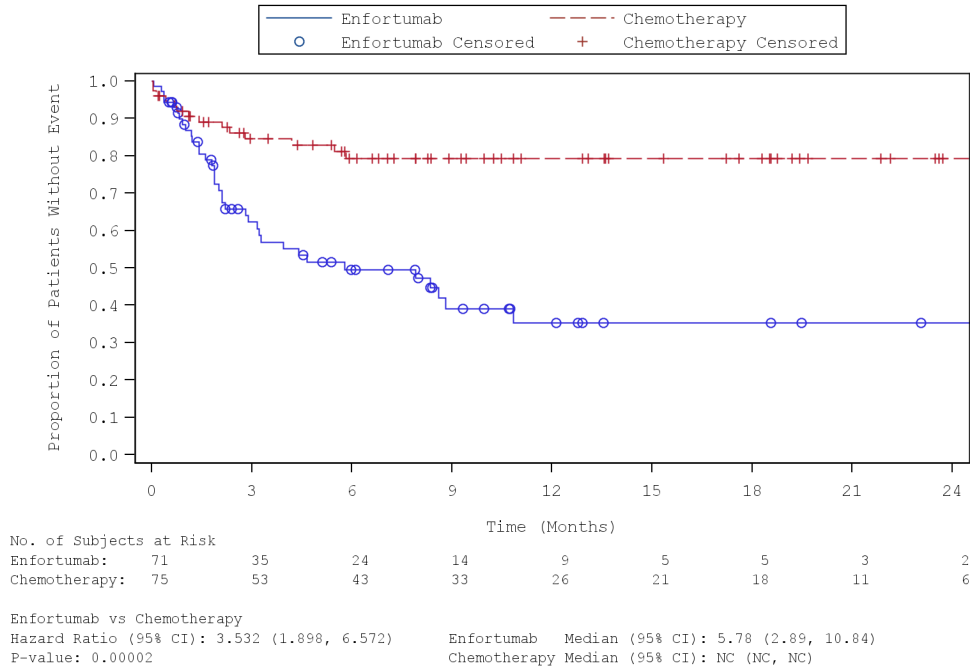



Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Nicht schwer)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

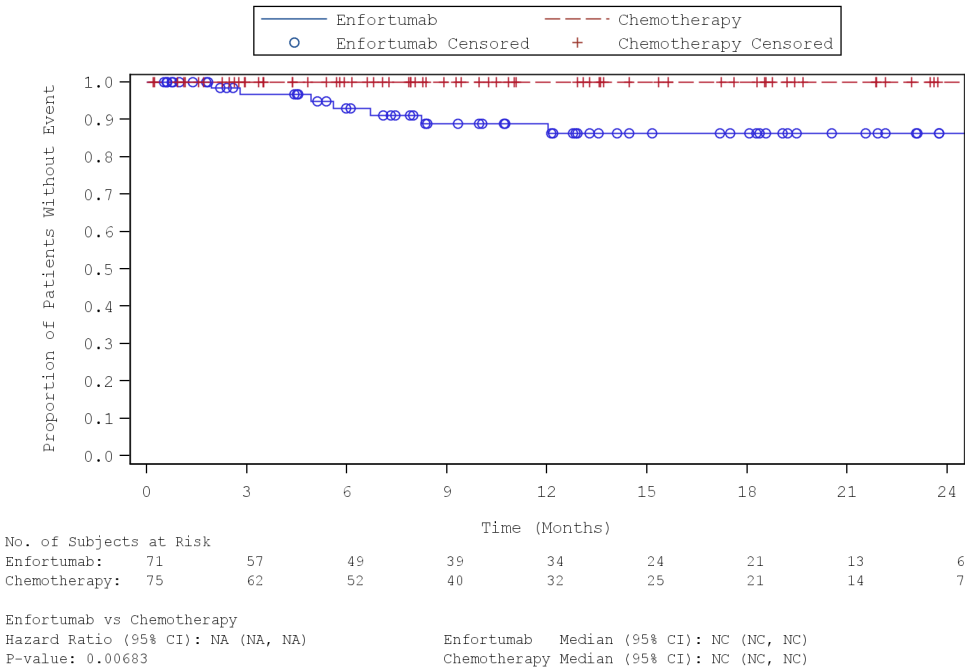



Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Schwer)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

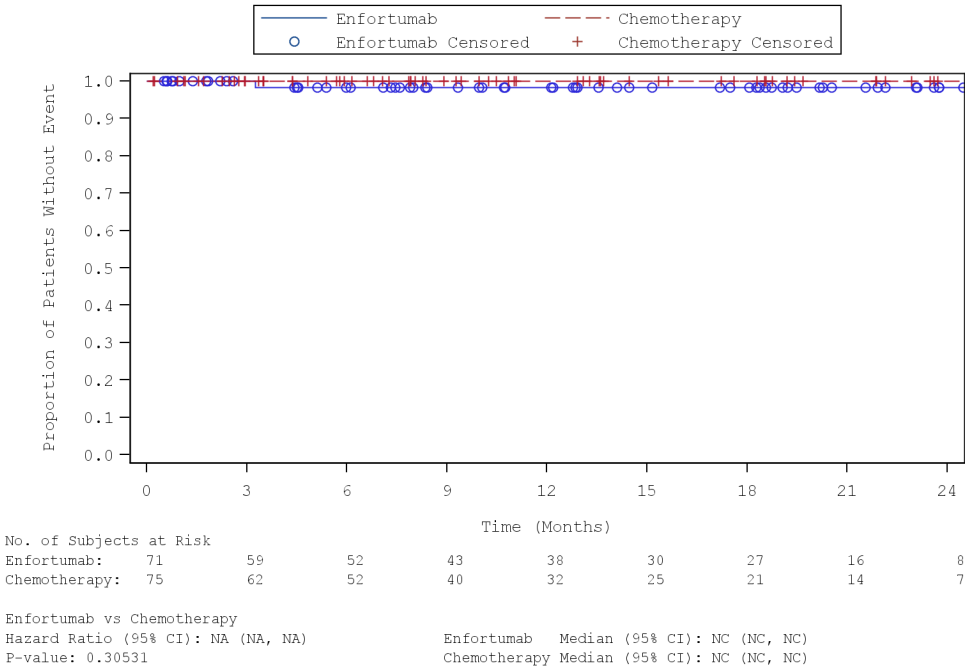



Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Periphere Neuropathie (Schwerwiegend)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

***Augenerkrankungen***

Tabelle 1-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Basis der Vinflunin-Population (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]** |
| **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen** | | | | | |
| Gesamt | 30/71 (42,3) | 9,95 [3,94; n. e.] | 2/75 (2,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 20,35 [4,86; 85,28] p < 0,0001 |
| nicht schwer | 30/71 (42,3) | 9,95 [3,94; n. e.] | 2/75 (2,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 20,35 [4,86; 85,28] p < 0,0001 |
| schwer | 0/71 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0/75 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. |
| schwer-wiegend | 0/71 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0/75 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. |

Quelle: (71)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten 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; n. e.: Nicht erreicht.

In der Vinflunin-Teilpopulation traten statistisch signifikant mehr Augenerkrankungen unter Enfortumab Vedotin (42,3 %) im Vergleich zu Vinflunin (2,7 %) auf (HR: 20,35 (95 %-KI [4,86; 85,28]); p < 0,0001; 1. Datenschnitt). Alle aufgetretenen Ereignisse waren nicht schwer. Es konnten keine schweren und schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse einer Augenerkrankung festgestellt werden (1. Datenschnitt).

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven zum 1. Datenschnitt können der Abbildung 93 bis Abbildung 94 entnommen werden.

Tabelle 1-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Basis der Vinflunin-Population (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]** |
| **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen** | | | | | |
| Gesamt | 31/71 (43,7) | 9,95 [3,29; n. e.] | 3/75 (4,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 14,49 [4,42; 47,50] p < 0,0001 |
| nicht schwer | 31/71 (43,7) | 9,95 [3,29; n. e.] | 3/75 (4,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 14,49 [4,42; 47,50] p < 0,0001 |
| schwer | 0/71 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0/75 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. |
| schwer-wiegend | 0/71 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0/75 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. |

Quelle: (72)
2. Datenschnitt: 30.07.2021
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten 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; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht.

Das Auftreten der UE von besonderem Interesse – Augenerkrankungen war auch zum 2. Datenschnitt für die Gesamtrate und nicht schweren Ereignisse unter Enfortumab Vedotin statistisch signifikant erhöht. Es traten keine schweren und schwerwiegenden Augenerkrankungen in beiden Behandlungsarmen auf.

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven zum 2. Datenschnitt können der Abbildung 95 bis Abbildung 96 entnommen werden.

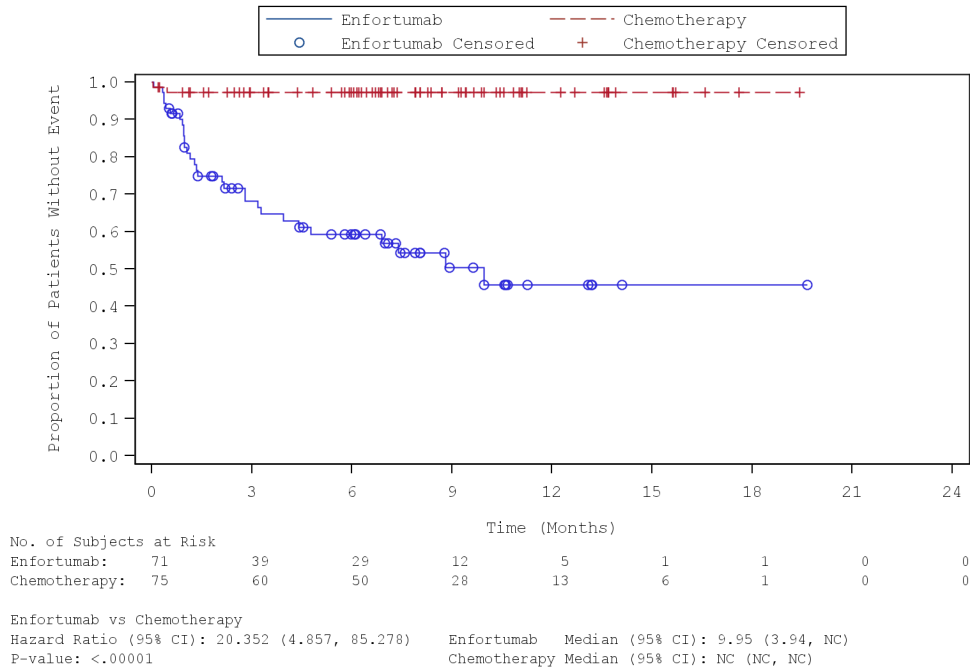



Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Gesamt)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

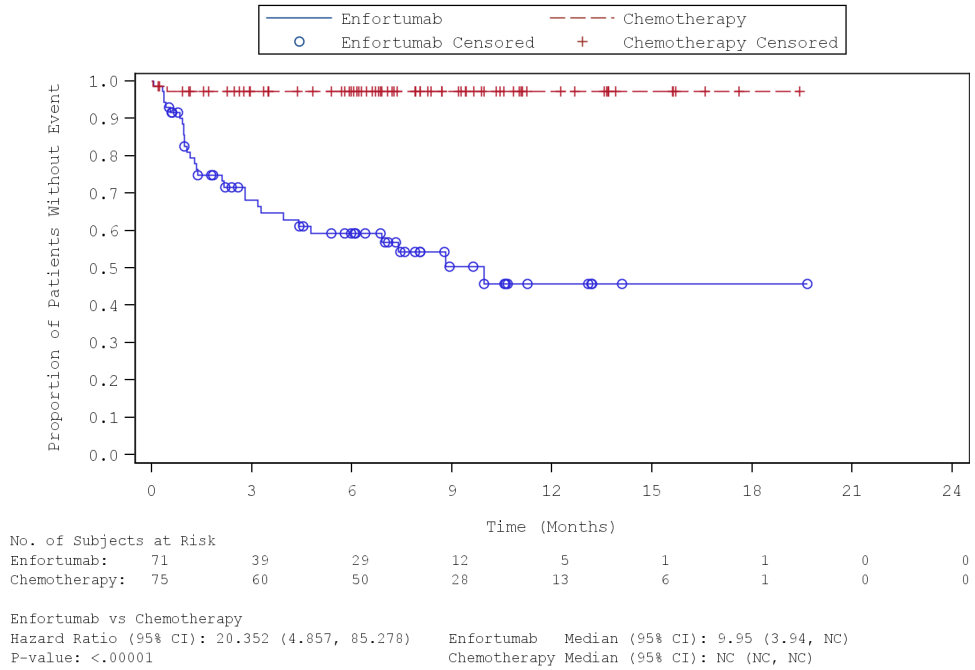



Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Nicht schwer)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

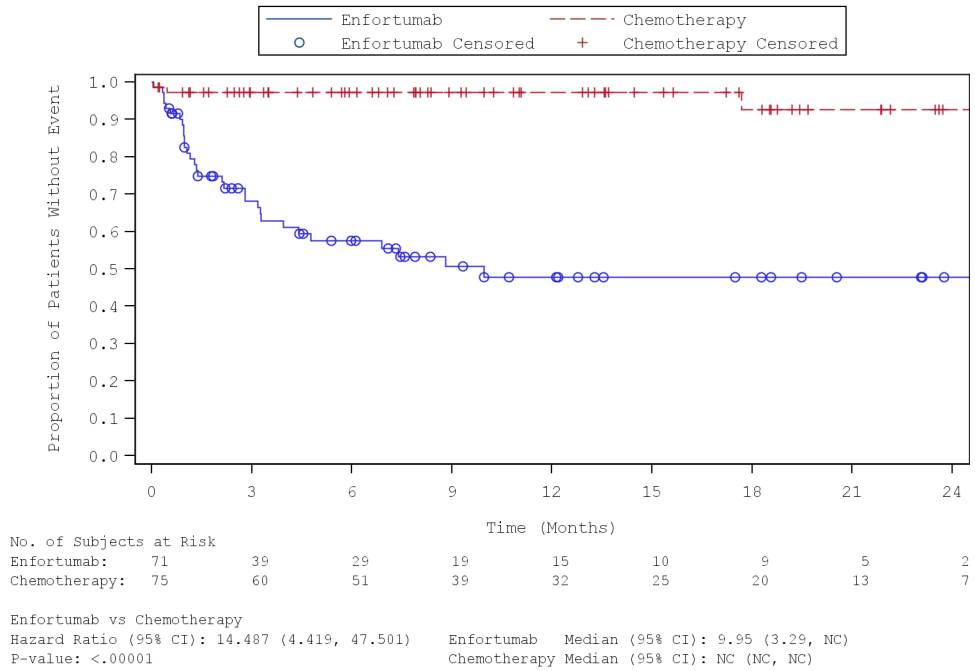



Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Gesamt)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

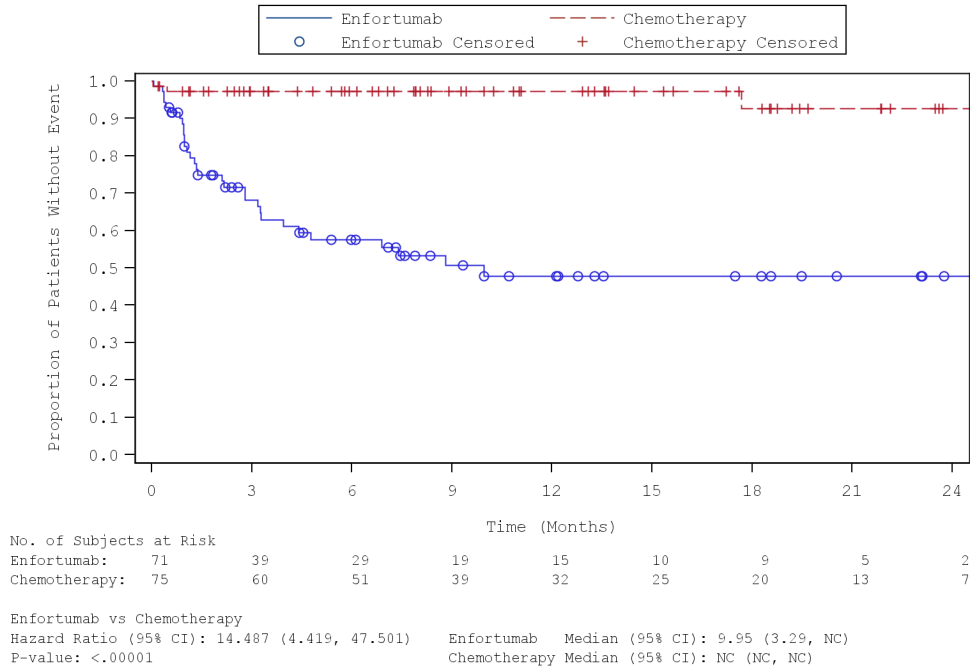



Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augenerkrankungen (Nicht schwer)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

***Hautreaktionen***

Tabelle 1-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]** |
| **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen** | | | | | |
| Gesamt | 32/71 (45,1) | 12,68 [2,30; n. e.] | 9/75 (12,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 4,48 [2,14; 9,41] p < 0,0001 |
| nicht schwer | 32/71 (45,1) | 12,68 [2,30; n. e.] | 9/75 (12,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 4,48 [2,14; 9,40] p < 0,0001 |
| schwer | 7/71 (9,9) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0/75 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0053 |
| schwer-wiegend | 4/71 (5,6) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0/75 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0386 |

Quelle: (71)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten 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; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht.

Fast die Hälfte der Patienten (45,1 %) wiesen im Enfortumab Vedotin-Arm und 12,0 % der Patienten im Vinflunin-Arm eine Hautreaktion auf (1. Datenschnitt). Der Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Enfortumab Vedotin (HR: 4,48 (95 %-KI [2,14; 9,41]); p < 0,0001). Ein erhöhtes Auftreten an Hautreaktionen unter Enfortumab Vedotin zeigte sich auch für die schweren (p = 0,0053) und schwerwiegenden Ereignisse (p = 0,0386), sodass sich in allen Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enfortumab Vedotin feststellen ließ (1. Datenschnitt).

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven zum 1. Datenschnitt können der Abbildung 97 bis Abbildung 100 entnommen werden.

Tabelle 1-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR[a] [95 %-KI] p-Wert[b]** |
| **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen** | | | | | |
| Gesamt | 35/71 (49,3) | 8,08 [2,17; n. e.] | 11/75 (14,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 4,16 [2,11; 8,21] p < 0,0001 |
| nicht schwer | 35/71 (49,3) | 8,08 [2,17; n. e.] | 11/75 (14,7) | n. e. [n. e.; n. e.] | 4,16 [2,11; 8,20] p < 0,0001 |
| schwer | 7/71 (9,9) | n. e. [n. e.; n. e.] | 1/75 (1,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 7,57 [0,93; 61,60] p = 0,0256 |
| schwer-wiegend | 4/71 (5,6) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0/75 (0,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0386 |

Quelle: (72)
2. Datenschnitt: 30.07.2021
a: Das HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell.
b: basierend auf einem zweiseitigen unstratifizierten 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; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht.

Es zeigte sich sowohl für die Gesamtrate als auch differenziert nach Schweregrad ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enfortumab Vedotin (2. Datenschnitt).

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven zum 2. Datenschnitt können der Abbildung 101 bis Abbildung 104 entnommen werden.

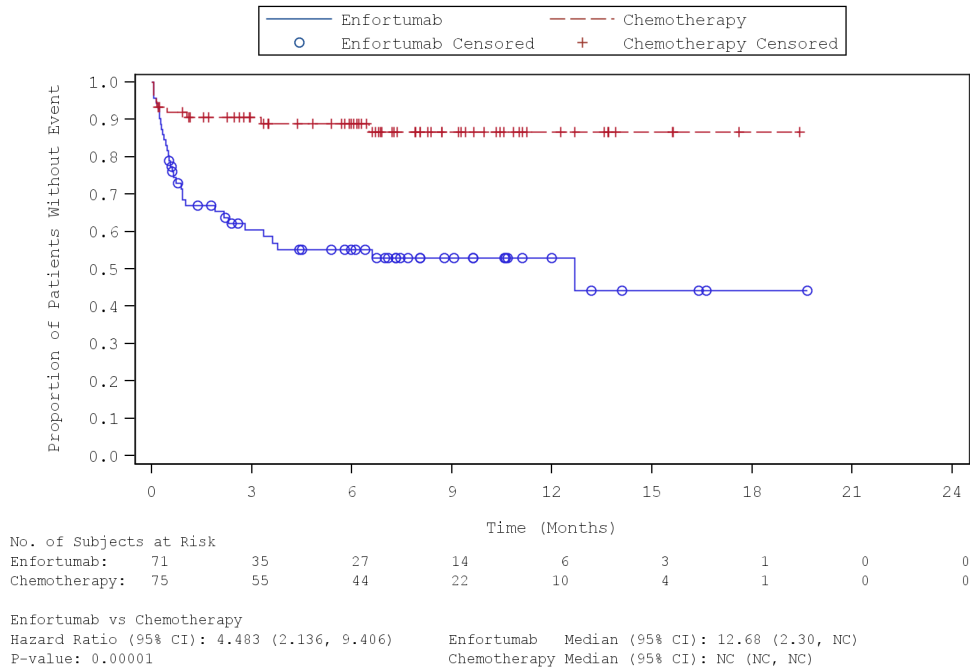



Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Gesamt)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

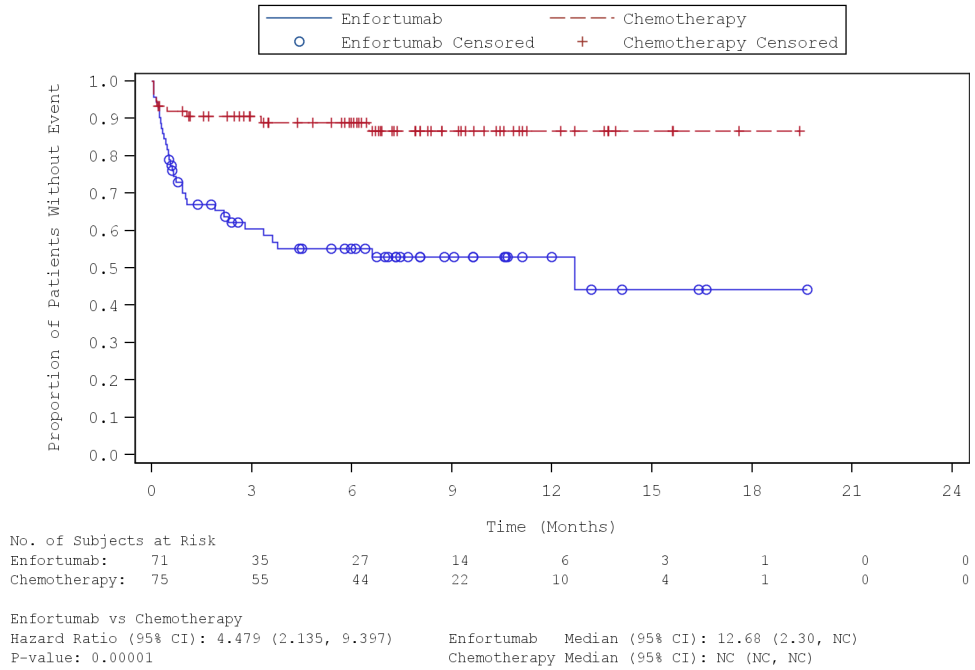



Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Nicht schwer)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

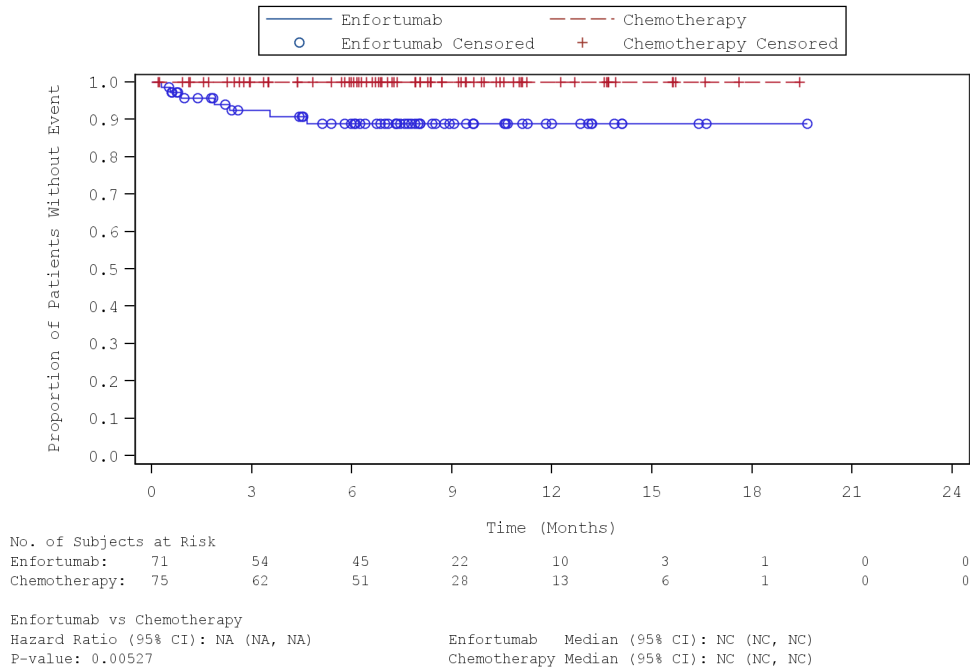



Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Schwer)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

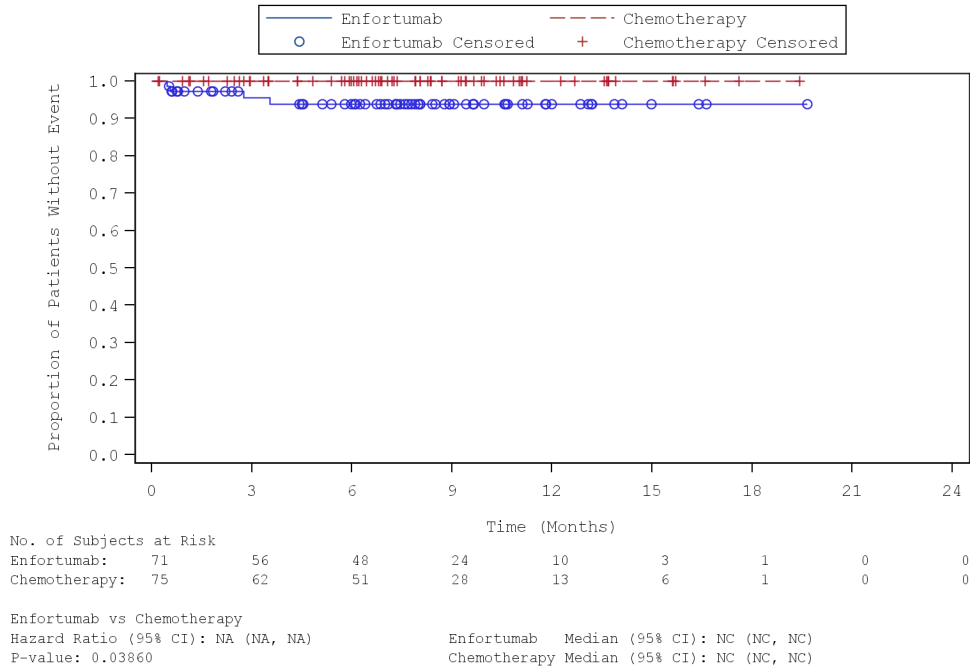



Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Schwerwiegend)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

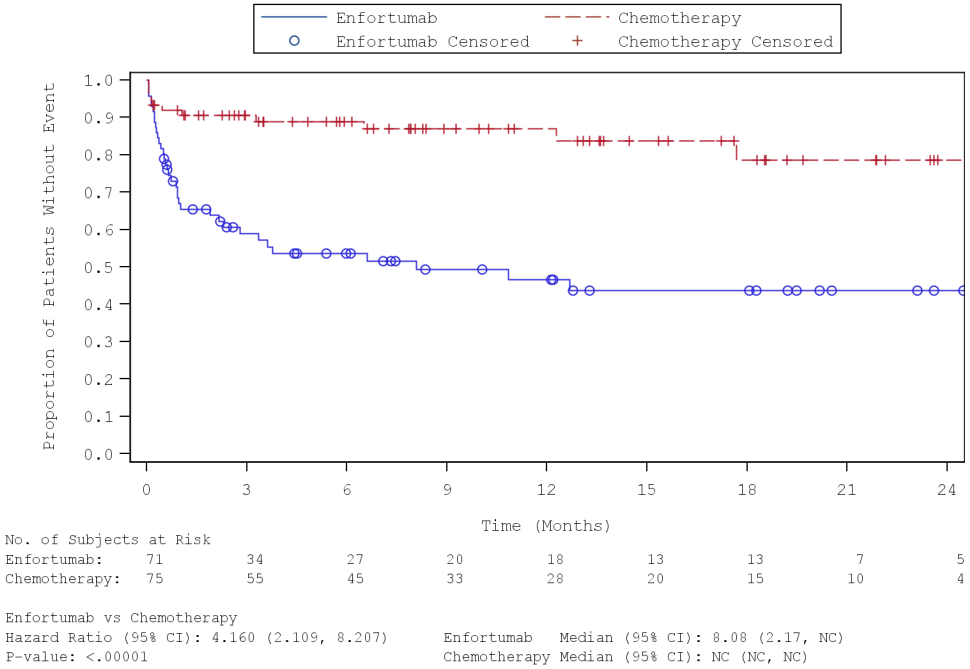



Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Gesamt)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

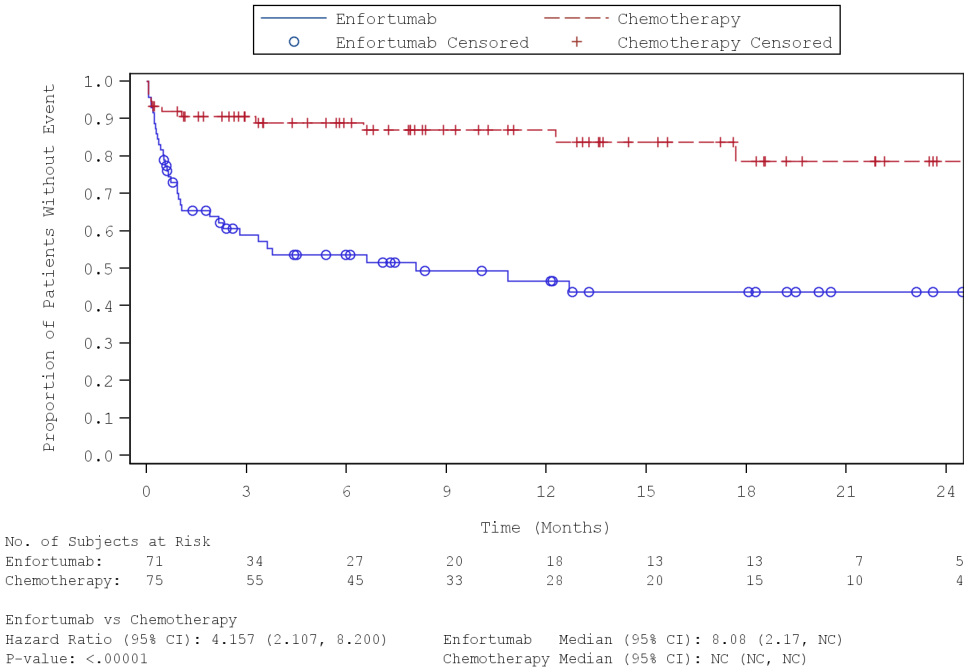



Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Nicht schwer)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

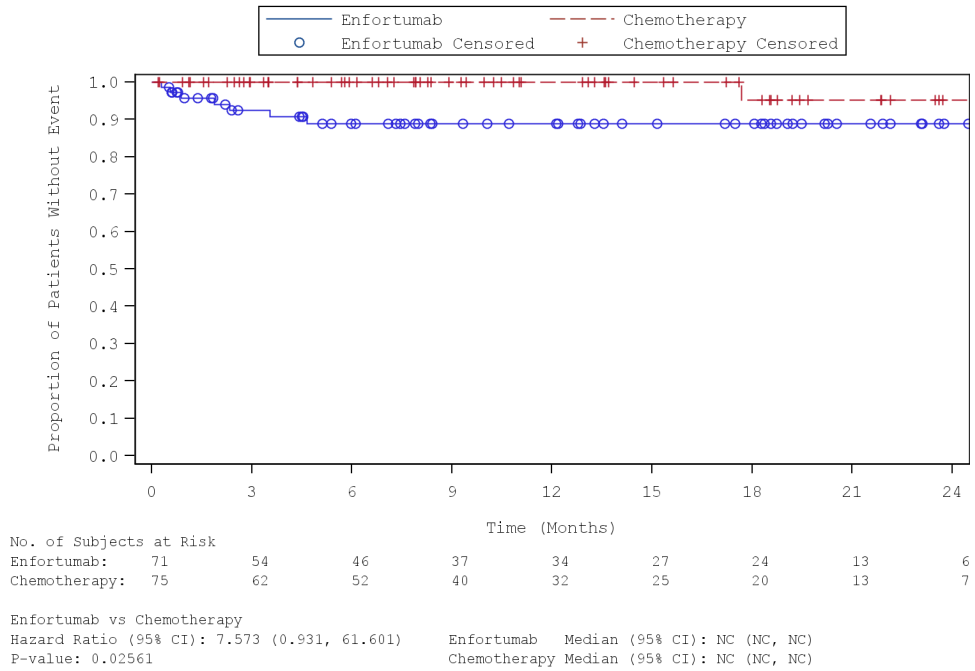



Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Schwer)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

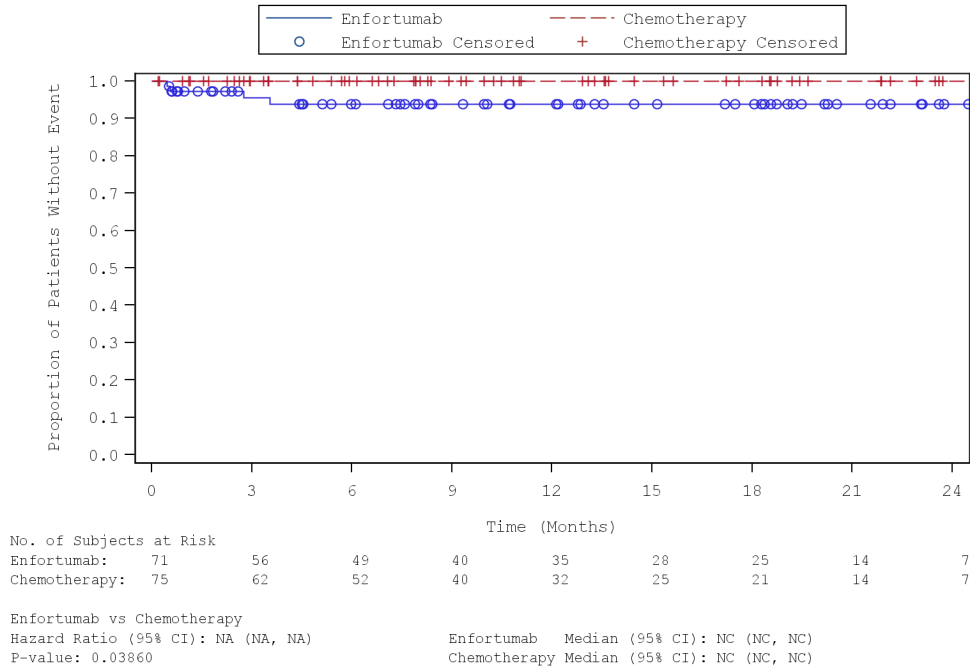



Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hautreaktionen (Schwerwiegend)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

#### 1.5.4.6.2 Ergebnisse zu den Ereigniszeitanalysen der Studie EV-301 unter Anwendung der Anhebungsregel (Testprozedur $AHR_{15}$)

Die Anhebungsregel konnte für das UE von besonderem Interesse – Hyperglykämie für die Gesamtrate und nicht schweren Ereignisse zum 1. und 2. Datenschnitt sowie für die schweren Fälle für den 2. Datenschnitt durchgeführt werden. Für die UE von besonderem Interesse „Augenerkrankungen", „Infusionsbedingte Reaktionen", „Periphere Neuropathie" und „Hautreaktionen" konnte weder für den 1. Datenschnitt noch für den 2. Datenschnitt die Anhebungsregel angewendet werden, da die Bedingungen der Testprozeduren nicht erfüllt waren (12).

Während die Ergebnisse zur Hyperglykämie Gesamtrate unter Anwendung der Anhebungsregel im 1. Datenschnitt statistisch signifikant zugunsten des Kontrollarms sind (85 %-KI [1,04; 5,85], p = 0,1211; siehe Tabelle 1-80), zeigt sich für die Gesamtrate zum 2. Datenschnitt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (85 %-KI [0,87; 4,32], p = 0,2289; siehe Tabelle 1-83). Auch die Ergebnisse zu den nicht schweren Ereignissen ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (1. Datenschnitt: 85 %-KI [0,79; 6,08], p = 0,2540; siehe Tabelle 1-81 bzw. 2. Datenschnitt: 85 %-KI [0,63; 4,05], p = 0,4641; siehe Tabelle 1-83). Für das UE von besonderem – Hyperglykämie (Schwer) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms beobachtet werden (2. Datenschnitt: 85 %-KI [0,98; 10,24], p = 0,1371; Tabelle 1-84).

Tabelle 1-82: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Gesamtrate)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Testprozedur für UE von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Gesamtrate) zum 1. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,1211 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p < 0,0001 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 2,464 | nZP<br>HR: 6,472 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,2242 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[1,037; 5,852]<br>p = 0,1211** | | **signifikant** |

Quelle: (12)

1. Datenschnitt: 15.07.2020

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); PT: *Preferred Term*; SP: Studienpopulation; UE: Unerwünschte Ereignisse; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation)

Tabelle 1-83: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Nicht schwer)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Testprozedur für UE von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Nicht schwer) zum 1. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,2540 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0025 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 2,195 | nZP<br>HR: 5,172 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,3573 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,793; 6,076]<br>p = 0,2540** | | **nicht signifikant** |

Quelle: (12)

1. Datenschnitt: 15.07.2020

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); PT: *Preferred Term*; SP: Studienpopulation; UE: Unerwünschte Ereignisse; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation)

Tabelle 1-84: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Gesamtrate)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Testprozedur für UE von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Gesamtrate) zum 2. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,2289 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0002 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 1,936 | nZP<br>HR: 5,130 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,1880 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,867; 4,323]<br>p = 0,2289** | | **nicht signifikant** |

Quelle: (12)

2. Datenschnitt: 30.07.2021

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); PT: *Preferred Term*; SP: Studienpopulation; UE: Unerwünschte Ereignisse; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation)

Tabelle 1-85: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Nicht schwer)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Testprozedur für UE von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Nicht schwer) zum 2. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,4641 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0124 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 1,598 | nZP<br>HR: 3,825 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,3094 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | **[0,630; 4,052]**<br>**p = 0,4641** | | **nicht signifikant** |

Quelle: (12)
2. Datenschnitt: 30.07.2021
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); PT: *Preferred Term*; SP: Studienpopulation; UE: Unerwünschte Ereignisse; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation)

Tabelle 1-86: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Schwer)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Heranziehung der Anhebungsregel – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Testprozedur für UE von besonderem Interesse – Hyperglykämie (Schwer) zum 2. Datenschnitt** | **Ergebnis** | | **Bedingung erfüllt?** |
|---|---|---|---|
| **Schritt 1:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter p-Wert in der ZP vor? | p = 0,1371 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 2:**<br>Liegt ein statistisch signifikanter p-Wert in der SP vor? | p = 0,0007 | | ja (p ≤ 0,05) |
| **Schritt 3:**<br>Liegt ein gleichgerichteter Behandlungseffekt (HR) vor? | ZP<br>HR: 3,160 | nZP<br>HR: 7,331 | ja |
| **Schritt 4:**<br>Liegt ein nicht statistisch signifikanter Interaktionstest vor? | p = 0,4599 | | ja (p > 0,05) |
| **Schritt 5:**<br>Anhebung des Signifikanzniveaus auf p < 0,15 inkl. 85 %-KI | [0,975; 10,242]<br>**p = 0,1371** | | **signifikant** |

Quelle: (12)
2. Datenschnitt: 30.07.2021
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); PT: *Preferred Term*; SP: Studienpopulation; UE: Unerwünschte Ereignisse; ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation)

### 1.5.4.7 Zusammenfassung zur Sicherheit

Unter Enfortumab Vedotin zeigte sich neben dem Vorteil in der Gesamtrate an UE insbesondere bei den patienten- und bewertungsrelevanten schweren und schwerwiegenden UE ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Vinflunin. Auch bei differenzierter Betrachtung nach SOC und PT führte die Behandlung mit Enfortumab Vedotin zu einer besseren Verträglichkeit hinsichtlich schwerer und schwerwiegender UE. Neben den schweren Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes traten insbesondere auch schwere und schwerwiegende Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems signifikant weniger unter Enfortumab Vedotin auf (siehe Tabelle 1-85).

In Bezug auf die im Studienbericht a priori definierten UE zeigte sich innerhalb der Vinflunin-Teilpopulation überwiegend ein erhöhtes Auftreten unter Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Vinflunin. Während sich für „Augenerkrankungen“ ausschließlich statistisch signifikante Unterschiede auf Ebene der Gesamtrate und nicht schweren Ereignisse zeigten, konnten für die „Hautreaktionen“ und „Periphere Neuropathie“ auch Unterschiede für die schweren und teils schwerwiegenden Ereignisse beobachtet werden. Die unter Enfortumab Vedotin häufiger auftretenden UE nach SOC und PT spiegelten überwiegend die bereits bei den UE von besonderem Interesse umfassten SOC und PT wider und wurden demnach doppelt erfasst (siehe Tabelle 1-86).

Die AHR konnte nur vereinzelt auf SOC und PT Ebene sowie bei den UE von besonderem Interesse durchgeführt werden, da sich bei den Gesamtraten zur Sicherheit (u.a. schwer und schwerwiegend) jeweils statistisch signifikante Vorteile für Enfortumab Vedotin gegenüber Vinflunin zeigten. Die vereinzelt auftretenden Effekte in der AHR zugunsten von Vinflunin ändern die Aussage zur Sicherheit nicht.

Die Fachinformation zu Enfortumab Vedotin beschreibt Handlungsanweisungen bei Auftreten von peripheren Neuropathien sowie Hautreaktionen oder Hyperglykämien, u. a. Dosismodifikationen, wodurch ein Umgang mit diesen Nebenwirkungen klar definiert ist. Daten aus der klinischen Studie EV-201 zeigen zudem zum Zeitpunkt der letzten Auswertung eine Verbesserung bzw. eine vollständige Wiederherstellung bei Hautreaktionen, peripherer Neuropathie und Hyperglykämie (75). 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 Vinflunin widerspiegeln.

Insgesamt erweist sich somit das Sicherheitsprofil von Enfortumab Vedotin als gut verträglich. Die Vorteile in den Gesamtraten an UE sowie den bewertungsrelevanten schweren und schwerwiegenden UE überwiegen die singulär auftretenden negativen Effekte klar, wodurch Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Vinflunin ein deutlich günstigeres Sicherheitsprofil und somit eine patientenrelevante bessere Verträglichkeit aufweist.

Tabelle 1-87: Übersicht zu den UE nach SOC und PT zwischen Enfortumab Vedotin und Vinflunin

| Endpunkt | Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin | Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Vinflunin |
|---|---|---|
| UE | • **Gesamtrate an UE**<br>• Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)<br>o Anämie (PT)<br>o Neutropenie (PT)[b]<br>• *Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)*<br>o Verstopfung (PT) | • Augenerkrankungen (SOC)<br>o Tränensekretion verstärkt (PT)<br>o Sehen verschwommen (PT)<br>• *Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)*<br>o Diarrhö (PT)<br>o Mundtrockenheit (PT)<br>• *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)*<br>o Fatigue (PT)<br>o Fieber (PT)[b]<br>• Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)[a]<br>o Bindehautentzündung (PT)<br>• Erkrankungen des Nervensystems (SOC)<br>o Dysgeusie (PT)<br>o Periphere Neuropathie (PT)<br>o Periphere sensorische Neuropathie (PT)<br>• Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)<br>o Alopezie (PT)<br>o Trockene Haut (PT)<br>o Juckreiz (PT)<br>o Hautausschlag (PT) |
| Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE | • **Gesamtrate an schweren UE[a]**<br>• Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)<br>o Febrile Neutropenie (PT)<br>o Neutropenie (PT)<br>• Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)<br>o Abdominalschmerz (PT)<br>o Verstopfung (PT)[a]<br>• Untersuchungen (SOC)<br>o Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)[b] | • *Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)*<br>o Hyperglykämie (PT)<br>• Erkrankungen des Nervensystems (SOC)<br>o Periphere sensorische Neuropathie (PT)<br>• Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) |

| Endpunkt | Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin | Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Vinflunin |
|---|---|---|
| SUE | • **Gesamtrate an schwerwiegenden UE[b]**<br>• Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)<br>o Febrile Neutropenie (PT) | • Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) |
| Kursiv geschriebene SOC weisen keine statistische Signifikanz auf, sondern dienen der Zuordnung der PT zur jeweiligen SOC.<br>Unterstrichene Ereignisse werden im Rahmen der Betrachtung der UE von besonderem Interesse doppelt erfasst.<br>Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind in beiden Datenschnitten aufgetreten, sofern sich nicht mit einer der nachfolgenden Fußnoten versehen sind.<br>a: Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte ausschließlich im 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 beobachtet werden.<br>b: Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte ausschließlich im 2. Datenschnittes vom 30.07.2021 beobachtet werden.<br>Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse. | | |

Tabelle 1-88: Übersicht zu den UE von besonderem Interesse zwischen Enfortumab Vedotin und Vinflunin

| Endpunkt | Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin | Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Vinflunin |
|---|---|---|
| UE von besonderem Interesse | | • Hyperglykämie<br>o Schwer[a]<br>• Periphere Neuropathie<br>o Gesamtrate<br>o Nicht schwer<br>o Schwer<br>• Augenerkrankungen<br>o Gesamtrate<br>o Nicht schwer<br>• Hautreaktionen<br>o Gesamtrate<br>o Nicht schwer<br>o Schwer<br>o Schwerwiegend |
| Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind in beiden Datenschnitten aufgetreten, sofern sich nicht mit der nachfolgenden Fußnote versehen sind.<br>a: ausschließlich im 1. Datenschnitt vom 15.07.2020 | | |

Eine zusammenfassende Übersicht zu den Ergebnissen der Anhebungsregel findet sich in Tabelle 1-87 (1. Datenschnitt) sowie Tabelle 1-88 (2. Datenschnitt).

### 1.5.5 Fazit

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin kann anhand der vorgelegten Daten auch gegenüber Vinflunin klar belegt werden. Aus Sicht von Astellas wird die vom G-BA festgelegte ZVT (Vinflunin oder Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin für Chemotherapie geeignete Patienten) allerdings der besonderen Therapiesituation im Anwendungsgebiet nicht gerecht, sodass eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) in Betracht zu ziehen ist (siehe Modul 3A – Abschnitt 3.1).

Die Vinflunin-Teilpopulation macht mit etwa 25 % nur einen geringen Anteil an der gesamten Studienpopulation der Studie EV-301 aus. Die selektive Betrachtung bzw. das Herausgreifen der Vinflunin-Teilpopulation aus der Studienpopulation geht in der Folge mit einem Powerverlust einher. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Vinflunin-Teilpopulation wurde daher über alle Endpunkte hinweg mittels Anhebungsregel beurteilt, um nicht statistisch signifikante Vorteil in der Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation) aufgrund zu geringer Power auszugleichen.

Enfortumab Vedotin weist in der betrachteten Teilpopulation gegenüber Vinflunin unter Berücksichtigung der Anhebungsregel einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (85 %-KI [0,56; 0,99], p = 0,1289) auf. Neben dem medianen Gesamtüberleben von 14,13 Monaten (1. Datenschnitt) bzw. 12,81 Monaten (2. Datenschnitt) ist auch der Unterschied im medianen Überleben mit 4,67 Monaten (1. Datenschnitt) bzw. 3,35 Monaten (2. Datenschnitt) vergleichbar zur Studienpopulation (medianes Überleben: 12,88 Monate [1. Datenschnitt] bzw. 12,91 Monate [2. Datenschnitt]; mediane Überlebensverlängerung: 3,91 Monate [1. Datenschnitt] bzw. 3,97 Monate [2. Datenschnitt]).

Neben dem statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich unter Enfortumab Vedotin insbesondere bei den patienten- und bewertungsrelevanten schweren und schwerwiegenden UE ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Vinflunin. Auch bei differenzierter Betrachtung nach SOC und PT führte die Behandlung mit Enfortumab Vedotin zu einer besseren Verträglichkeit hinsichtlich schwerer und schwerwiegender UE. Die relevanten Sicherheitsvorteile konnten unabhängig von der Anhebungsregel erzielt werden. Die Vorteile in den Gesamtrate an UE, schweren und schwerwiegenden UE überwiegen die singulär auftretenden negativen Effekte der UE von besonderem Interesse bzw. SOC und PT klar, wodurch Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Vinflunin ein deutlich günstigeres Sicherheitsprofil und somit eine patientenrelevante bessere Verträglichkeit aufweist.

Zusätzlich zu den Vorteilen in Bezug auf das Gesamtüberleben und die Sicherheit zeigt sich unter Enfortumab Vedotin

- eine deutlich bessere Gesamtansprechrate in Höhe von 40,0 % im Vergleich zu 16,0 % unter Vinflunin (RR: 2,50 (95 %-KI [1,38; 4,52], p = 0,0024; 1. Datenschnitt)

- eine längere Aufrechterhaltung der Symptomatik einschließlich signifikanter Vorteile hinsichtlich
    - „Atemnot“ (HR: 0,51 (95 %-KI [0,29; 0,89]), p = 0,0143)
    - „Schlaflosigkeit“ (HR: 0,61 (95 %-KI [0,37; 1,00]), p = 0,0477)
- eine Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einschließlich des signifikanten Vorteils hinsichtlich der „Sozialen Funktion“ (HR: 0,60 (95 %-KI [0,38; 0,95]), p = 0,0284)

Enfortumab Vedotin stellt folglich für die Patienten einen wichtigen Therapiefortschritt dar und weist im Rahmen der Vinflunin-Teilpopulation einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** auf. Der Zusatznutzen auf Studienebene (Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen) bestätigt sich demnach auch in der Vinflunin-Teilpopulation.

Tabelle 1-89: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Anhebungsregel zum 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| Studie EV-301 | ZP kein sign. Test (p ≥ 0,05) | SP sign. Test (p < 0,05) | ZP und nZP gleiche Effektrichtung[a] | | Interaktion kein sign. Test (p ≥ 0,05) | 85 %-KI der AHR |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ZP | nZP | | |
| **Mortalität** | | | | | | |
| Gesamtüberleben | 0,2784 | 0,0043 | 0,770 | 0,708 | 0,8347 | 0,544; 1,090 |
| **Morbidität** | | | | | | |
| Progressionsfreies-Überleben 1 | 0,3511 | < 0,0001 | 0,834 | 0,586 | 0,1073 | 0,628; 1,108 |
| PFS1 – Sensitivitätsanalyse | 0,3545 | < 0,0001 | 0,837 | 0,587 | 0,1009 | 0,632; 1,108 |
| Progressionsfreies-Überleben 2 | 0,1561 | < 0,0001 | 0,727 | 0,614 | 0,5133 | 0,525; 1,005 |
| Zeit bis zum Gesamtansprechen | 0,4160 | 0,0222 | 1,311 | 1,510 | 0,7735 | 0,791; 2,172 |
| Dauer des Ansprechens | 0,2390 | 0,9408 | – | – | – | – |
| Zeit bis zur Krankheitskontrolle | 0,0751 | 0,0724 | – | – | – | – |
| Gesamtansprechrate | 0,0024 | – | – | – | – | – |
| Krankheitskontrollrate | 0,1908 | < 0,0001 | 1,163 | 1,425 | 0,1503 | 0,985; 1,372 |
| ***Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Ereigniszeitanalysen (MID ≥ 10 Punkte)*** | | | | | | |
| Fatigue | 0,5979 | 0,2447 | – | – | – | – |
| Übelkeit und Erbrechen | 0,9625 | 0,1309 | – | – | – | – |
| Schmerz | 0,1009 | 0,1665 | – | – | – | – |
| Atemnot | 0,0143 | – | – | – | – | – |
| Schlaflosigkeit | 0,0477 | – | – | – | – | – |
| Appetitlosigkeit | 0,4508 | 0,8741 | – | – | – | – |
| Obstipation | 0,3525 | 0,7923 | – | – | – | – |

| Studie EV-301 | ZP kein sign. Test (p ≥ 0,05) | SP sign. Test (p < 0,05) | ZP und nZP gleiche Effektrichtung[a] | | Interaktion kein sign. Test (p ≥ 0,05) | 85 %-KI der AHR |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ZP | nZP | | |
| Diarrhö | 0,0261 | – | – | – | – | – |
| Finanzielle Schwierigkeiten | 0,2481 | 0,9123 | – | – | – | – |
| ***Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Ereigniszeitanalysen (MID ≥ 15 Punkte)*** | | | | | | |
| Fatigue | 0,2937 | 0,1750 | – | – | – | – |
| Übelkeit und Erbrechen | 0,9625 | 0,1309 | – | – | – | – |
| Schmerz | 0,1009 | 0,1665 | – | – | – | – |
| Atemnot | 0,0143 | – | – | – | – | – |
| Schlaflosigkeit | 0,0477 | – | – | – | – | – |
| Appetitlosigkeit | 0,4508 | 0,8741 | – | – | – | – |
| Verstopfung | 0,3525 | 0,7923 | – | – | – | – |
| Diarrhö | 0,0261 | – | – | – | – | – |
| Finanzielle Schwierigkeiten | 0,2481 | 0,9123 | – | – | – | – |
| ***Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS – Ereigniszeitanalysen*** | | | | | | |
| MID ≥ 7 Punkte | 0,1988 | 0,2006 | – | – | – | – |
| MID ≥ 10 Punkte | 0,1538 | 0,0690 | – | – | – | – |
| MID ≥ 15 Punkte | 0,3771 | 0,0805 | – | – | – | – |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | | | | | |
| ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – Ereigniszeitanalysen (MID ≥ 10 Punkte)*** | | | | | | |
| Globaler Gesundheitsstatus | 0,2778 | 0,0483 | 0,770 | 0,796 | 0,9608 | 0,547; 1,085 |
| Körperliche Funktion | 0,4664 | 0,0606 | – | – | – | – |
| Rollenfunktion | 0,4213 | 0,0164 | 0,833 | 0,750 | 0,7177 | 0,603; 1,150 |
| Emotionale Funktion | **0,0515** | 0,0416 | 0,588 | 0,831 | 0,2312 | **0,395; 0,874** |
| Kognitive Funktion | 0,1902 | 0,4973 | – | – | – | – |
| Soziale Funktion | 0,0284 | – | – | – | – | – |
| ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – Ereigniszeitanalysen (MID ≥ 15 Punkte)*** | | | | | | |
| Globaler Gesundheitsstatus | 0,2778 | 0,0483 | 0,770 | 0,796 | 0,9608 | 0,547; 1,085 |
| Körperliche Funktion | 0,5735 | 0,0456 | 0,850 | 0,730 | 0,6331 | 0,570; 1,268 |
| Rollenfunktion | 0,4213 | 0,0164 | 0,833 | 0,750 | 0,7177 | 0,603; 1,150 |
| Emotionale Funktion | **0,0515** | 0,0416 | 0,588 | 0,831 | 0,2312 | **0,395; 0,874** |
| Kognitive Funktion | 0,1902 | 0,4973 | – | – | – | – |
| Soziale Funktion | 0,0284 | – | – | – | – | – |
| **Sicherheit** | | | | | | |
| ***Unerwünschte Ereignisse*** | | | | | | |
| Gesamtrate | 0,0437 | – | – | – | – | – |
| Progressionsbereinigt | 0,0562 | 0,3411 | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) | 0,0004 | – | – | – | – | – |

| Studie EV-301 | ZP kein sign. Test (p ≥ 0,05) | SP sign. Test (p < 0,05) | ZP und nZP gleiche Effektrichtung[a] | | Interaktion kein sign. Test (p ≥ 0,05) | 85 %-KI der AHR |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ZP | nZP | | |
| Anämie (PT) | 0,0035 | – | – | – | – | – |
| Febrile Neutropenie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Leukopenie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Neutropenie (PT) | 0,0544 | 0,1650 | – | – | – | – |
| Thrombozytopenie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Herzerkrankungen (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Endokrine Erkrankungen (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Augenerkrankungen (SOC) | < 0,0001 | – | – | – | – | – |
| Trockenes Auge (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Tränensekretion verstärkt (PT) | 0,0074 | – | – | – | – | – |
| Sehen verschwommen (PT) | 0,0136 | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) | 0,2327 | 0,4640 | – | – | – | – |
| Abdominalschmerz (PT) | 0,5104 | 0,1403 | – | – | – | – |
| Schmerzen Oberbauch (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Verstopfung (PT) | 0,0042 | – | – | – | – | – |
| Diarrhö (PT) | 0,0015 | – | – | – | – | – |
| Trockener Mund (PT) | 0,0397 | – | – | – | – | – |
| Dyspepsie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Übelkeit (PT) | 0,3342 | 0,2870 | – | – | – | – |
| Stomatitis (PT) | 0,5685 | 0,4405 | – | – | – | – |
| Erbrechen (PT) | 0,7337 | 0,7143 | – | – | – | – |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) | 0,2793 | 0,4705 | – | – | – | – |
| Asthenie (PT) | 0,1015 | 0,6805 | – | – | – | – |
| Schüttelfrost (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Fatigue (PT) | 0,0309 | – | – | – | – | – |
| Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes (PT) | 0,4437 | 0,3095 | – | – | – | – |
| Grippeähnliche Erkrankung (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Unwohlsein (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Schleimhautentzündung (PT) | 0,8039 | 0,9054 | – | – | – | – |
| Ödem peripher (PT) | 0,9432 | 0,0822 | – | – | – | – |

| **Studie EV-301** | **ZP kein sign. Test (p ≥ 0,05)** | **SP sign. Test (p < 0,05)** | **ZP und nZP gleiche Effektrichtung[a]** | | **Interaktion kein sign. Test (p ≥ 0,05)** | **85 %-KI der AHR** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **ZP** | **nZP** | | |
| Schmerz (PT) | n. b. | | – | – | – | – |
| Fieber (PT) | **0,0583** | 0,0391 | 2,319 | 1,331 | 0,2617 | **1,200; 4,483** |
| Hepatische und hepatobiliäre Erkrankungen (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) | 0,0431 | – | – | – | – | – |
| Zellulitis (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Bindehautentzündung (PT) | 0,0021 | – | – | – | – | – |
| Harnwegsinfektion durch Escherichia (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Nasopharyngitis (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Orale Candidose (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Pneumonie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Infektion der oberen Atemwege (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Harnwegsinfektion (PT) | 0,6699 | 0,4092 | – | – | – | – |
| Bakterielle Harnwegsinfektion (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) | 0,3167 | 0,7351 | – | – | – | – |
| Sturz (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Infusionsbedingte-Reaktion (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Untersuchungen (SOC) | 0,9987 | 0,6926 | – | – | – | – |
| Alaninaminotransferase erhöht (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Amylase erhöht (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Aspartataminotransferase erhöht (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Kreatinin im Blut erhöht (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Lipase erhöht (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Lymphozytenzahl erniedrigt (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Neutrophilenzahl erniedrigt (PT) | **0,1470** | 0,0045 | 0,429 | 0,545 | 0,7763 | 0,180; 1,019 |
| Thrombozytenzahl vermindert (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Gewicht erniedrigt (PT) | 0,8342 | 0,0006 | 0,903 | 3,665 | – | – |
| Leukozytenzahl erniedrigt (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) | 0,3654 | 0,0019 | 0,816 | 1,776 | – | – |

| **Studie EV-301** | **ZP kein sign. Test (p ≥ 0,05)** | **SP sign. Test (p < 0,05)** | **ZP und nZP gleiche Effektrichtung[a]** | | **Interaktion kein sign. Test (p ≥ 0,05)** | **85 %-KI der AHR** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **ZP** | **nZP** | | |
| Appetit vermindert (PT) | 0,6905 | 0,0019 | 0,903 | 2,016 | – | – |
| Dehydrierung (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hyperkalzämie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hyperglykämie (PT) | **0,1205** | < 0,0001 | 2,467 | 10,857 | 0,1142 | **1,038; 5,860** |
| Hyperkaliämie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hypoalbuminämie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hypokalzämie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hypokaliämie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hypomagnesiämie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hyponatriämie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hypophosphatämie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC) | **0,1003** | 0,0090 | 0,641 | 0,724 | 0,7563 | **0,433; 0,948** |
| Arthralgie (PT) | 0,5814 | 0,0124 | 0,725 | 0,455 | 0,4583 | 0,312; 1,685 |
| Rückenschmerzen (PT) | 0,2679 | 0,9361 | – | – | – | – |
| Knochenschmerzen (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Flankenschmerz (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Muskelspasmen (PT) | 0,3087 | 0,7451 | – | – | – | – |
| Muskelschwäche (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT) | 0,1986 | 0,5483 | – | – | – | – |
| Myalgie (PT) | 0,1694 | 0,0064 | 0,447 | 0,434 | 0,9616 | 0,188; 1,061 |
| Schmerz in den Extremitäten (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) | 0,3619 | 0,7554 | – | – | – | – |
| Progression einer bösartigen Neubildung (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Nervensystems (SOC) | < 0,0001 | – | – | – | – | – |
| Schwindelgefühl (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Dysgeusie (PT) | 0,0166 | – | – | – | – | – |
| Kopfschmerzen (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Periphere Neuropathie (PT) | 0,0038 | – | – | – | – | – |
| Parästhesie (PT) | 0,4358 | 0,1649 | – | – | – | – |
| Periphere motorische Neuropathie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Periphere sensomotorische | n. b. | – | – | – | – | – |

| Studie EV-301 | ZP kein sign. Test (p ≥ 0,05) | SP sign. Test (p < 0,05) | ZP und nZP gleiche Effektrichtung[a] | | Interaktion kein sign. Test (p ≥ 0,05) | 85 %-KI der AHR |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ZP | nZP | | |
| Neuropathie (PT) | | | | | | |
| Periphere sensorische Neuropathie (PT) | 0,0016 | – | – | – | – | – |
| Polyneuropathie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Geschmacksstörung (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Psychiatrische Erkrankung (SOC) | 0,8945 | 0,4720 | – | – | – | – |
| Angst (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Verwirrtheitszustand (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Depression (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Schlaflosigkeit (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) | 0,8510 | 0,0389 | 1,067 | 1,609 | 0,3296 | 0,646; 1,762 |
| Akute Nierenschädigung (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Dysurie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hämaturie (PT) | 0,8277 | 0,3506 | – | – | – | – |
| Harnretention (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) | 0,1937 | 0,0085 | 1,566 | 1,477 | 0,8656 | 0,948; 2,586 |
| Husten (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Dysphonie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Dyspnoe (PT) | 0,6598 | 0,8942 | – | – | – | – |
| Belastungsdyspnoe (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Epistaxis (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Lungenembolie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Rhinorrhoe (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) | < 0,0001 | – | – | – | – | – |
| Alopezie (PT) | 0,0026 | – | – | – | – | – |
| Blasen (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Medikamentenausschlag (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Trockene Haut (PT) | 0,0019 | – | – | – | – | – |
| Erythem (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Juckreiz (PT) | < 0,0001 | – | – | – | – | – |
| Ausschlag (PT) | 0,0001 | – | – | – | – | – |
| Erythematöser Hautausschlag (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |

| Studie EV-301 | ZP kein sign. Test ($p \geq 0,05$) | SP sign. Test ($p < 0,05$) | ZP und nZP gleiche Effektrichtung[a] | | Interaktion kein sign. Test ($p \geq 0,05$) | 85 %-KI der AHR |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ZP | nZP | | |
| Ausschlag makulo-papulös (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hauthyperpigmentierung (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Gefäßerkrankungen (SOC) | 0,7469 | 0,6078 | – | – | – | – |
| Hypertonie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hypotonie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| ***Nicht schwere unerwünschte Ereignisse*** | | | | | | |
| Gesamtrate | 0,3100 | 0,9576 | – | – | – | – |
| Progressionsbereinigt | 0,3124 | 0,9109 | – | – | – | – |
| ***Schwere unerwünschte Ereignisse*** | | | | | | |
| Gesamtrate | 0,0255 | – | – | – | – | – |
| Progressionsbereinigt | 0,0345 | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) | 0,0010 | – | – | – | – | – |
| Anämie (PT) | 0,2773 | 0,0134 | 0,415 | 0,505 | 0,8208 | 0,124; 1,383 |
| Febrile Neutropenie (PT) | 0,0148 | – | – | – | – | – |
| Neutropenie (PT) | 0,0252 | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) | 0,0206 | – | – | – | – | – |
| Abdominalschmerz (PT) | 0,0268 | – | – | – | – | – |
| Verstopfung (PT) | 0,0149 | – | – | – | – | – |
| Diarrhö (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) | 0,3637 | 0,3464 | – | – | – | – |
| Asthenie (PT) | 0,1578 | 0,9431 | – | – | – | – |
| Fatigue (PT) | 0,7288 | 0,3913 | – | – | – | – |
| Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes (PT) | 0,2877 | 0,1888 | – | – | – | – |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) | 0,3820 | 0,0455 | 1,534 | 1,548 | 0,9994 | 0,755; 3,119 |
| Pneumonie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Harnwegsinfektion (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Bakterielle Harnwegsinfektion (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Untersuchungen (SOC) | 0,1261 | 0,0735 | – | – | – | – |
| Lipase erhöht (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Lymphozytenzahl erniedrigt (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Neutrophilenzahl erniedrigt (PT) | **0,1073** | 0,0015 | 0,204 | 0,451 | 0,4960 | **0,042; 0,986** |
| Leukozytenzahl erniedrigt (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |

| Studie EV-301 | ZP kein sign. Test (p ≥ 0,05) | SP sign. Test (p < 0,05) | ZP und nZP gleiche Effektrichtung[a] | | Interaktion kein sign. Test (p ≥ 0,05) | 85 %-KI der AHR |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ZP | nZP | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) | 0,9994 | 0,0003 | 0,998 | 2,933 | – | – |
| Appetit vermindert (PT) | 0,4571 | 0,0720 | – | – | – | – |
| Hyperglykämie (PT) | 0,0451 | – | – | – | – | – |
| Hyponatriämie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC) | 0,4823 | 0,2269 | – | – | – | – |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) | 0,7105 | 0,9754 | – | – | – | – |
| Progression einer bösartigen Neubildung (PT) | 0,6692 | 0,9001 | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Nervensystems (SOC) | 0,0062 | – | – | – | – | – |
| Periphere sensorische Neuropathie (PT) | 0,0409 | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) | 0,1471 | 0,2681 | – | – | – | – |
| Akute Nierenschädigung (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hämaturie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) | 0,0053 | – | – | – | – | – |
| Ausschlag makulo-papulös (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Gefäßerkrankungen (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |
| ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*** | | | | | | |
| Gesamtrate | 0,0615 | 0,7650 | – | – | – | – |
| Progressionsbereinigt | 0,0281 | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) | 0,0292 | – | – | – | – | – |
| Anämie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Febrile Neutropenie (PT) | 0,0148 | – | – | – | – | – |
| Neutropenie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Herzerkrankungen (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) | 0,0651 | 0,3523 | – | – | – | – |
| Abdominalschmerz (PT) | 0,1971 | 0,4770 | – | – | – | – |
| Diarrhö (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Allgemeine Erkrankungen und | 0,6613 | 0,7592 | – | – | – | – |

| **Studie EV-301** | **ZP kein sign. Test (p ≥ 0,05)** | **SP sign. Test (p < 0,05)** | **ZP und nZP gleiche Effektrichtung[a]** | | **Interaktion kein sign. Test (p ≥ 0,05)** | **85 %-KI der AHR** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **ZP** | **nZP** | | |
| Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) | | | | | | |
| Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes (PT) | 0,4674 | – | – | – | – | – |
| Fieber (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) | 0,6982 | 0,1080 | – | – | – | – |
| Pneumonie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Harnwegsinfektion (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Bakterielle Harnwegsinfektion (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Untersuchungen (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) | 0,4960 | 0,5446 | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) | 0,4893 | 0,6712 | – | – | – | – |
| Progression einer bösartigen Neubildung (PT) | 0,6692 | 0,9001 | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Nervensystems (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) | 0,5985 | 0,0887 | – | – | – | – |
| Akute Nierenschädigung (PT) | 0,2401 | 0,0389 | 2,580 | 2,259 | 0,8698 | 0,773; 8,609 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) | 0,0386 | – | – | – | – | – |
| ***Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschtem Ereignis*** | | | | | | |
| Gesamtrate | 0,5750 | 0,5331 | – | – | – | – |
| ***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gesamtrate*** | | | | | | |
| Hyperglykämie | **0,1211** | < 0,0001 | 2,464 | 6,472 | 0,2242 | **1,037; 5,852** |
| Infusionsbedingte Reaktionen | 0,5060 | 0,1463 | – | – | – | – |
| Augenerkrankungen | < 0,0001 | – | – | – | – | – |
| Periphere Neuropathie | < 0,0001 | – | – | – | – | – |
| Hautreaktionen | < 0,0001 | – | – | – | – | – |
| ***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Nicht schwer*** | | | | | | |
| Hyperglykämie | 0,2540 | 0,0025 | 2,195 | 5,172 | 0,3573 | 0,793; 6,076 |

| **Studie EV-301** | **ZP kein sign. Test ($p \geq 0,05$)** | **SP sign. Test ($p < 0,05$)** | **ZP und nZP gleiche Effektrichtung[a]** | | **Interaktion kein sign. Test ($p \geq 0,05$)** | **85 %-KI der AHR** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **ZP** | **nZP** | | |
| Infusionsbedingte Reaktionen | 0,5060 | 0,2951 | – | – | – | – |
| Augenerkrankungen | < 0,0001 | – | – | – | – | – |
| Periphere Neuropathie | < 0,0001 | – | – | – | – | – |
| Hautreaktionen | < 0,0001 | – | – | – | – | – |
| ***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwer*** | | | | | | |
| Hyperglykämie | 0,0460 | – | – | – | – | – |
| Infusionsbedingte Reaktionen | n. b. | – | – | – | – | – |
| Augenerkrankungen | n. b. | – | – | – | – | – |
| Periphere Neuropathie | 0,0114 | – | – | – | – | – |
| Hautreaktionen | 0,0053 | – | – | – | – | – |
| ***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwerwiegend*** | | | | | | |
| Hyperglykämie | 0,3002 | 0,1067 | – | – | – | – |
| Infusionsbedingte Reaktionen | 0,3320 | 0,5416 | – | – | – | – |
| Augenerkrankungen | n. b. | – | – | – | – | – |
| Periphere Neuropathie | 0,3053 | 0,1897 | – | – | – | – |
| Hautreaktionen | 0,0386 | – | – | – | – | – |

Quelle: (12)

1. Datenschnitt vom 15.07.2020

Fettgedruckte Konfidenzintervalle weisen einen statistisch signifikanten Effekt ($p < 0,15$) auf.

a: Mit Ausnahme der Gesamtansprechrate und Krankheitskontrolle (Relatives Risiko) wird das Hazard Ratio als Effektschätzer ausgewiesen.

Abkürzungen: AHR: Anhebungsregel; 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;* KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; n. b.: Nicht berechenbar; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); PFS1: Progressionsfreies Überleben 1; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; SP: Studienpopulation; VAS: *Visual Analogue Scale;* ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation)

Tabelle 1-90: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Anhebungsregel zum 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Studie EV-301** | **ZP kein sign. Test (p ≥ 0,05)** | **SP sign. Test (p < 0,05)** | **ZP und nZP gleiche Effektrichtung[a]** | | **Interaktion kein sign. Test (p ≥ 0,05)** | **85 %-KI der AHR** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **ZP** | **nZP** | | |
| **Mortalität** | | | | | | |
| Gesamtüberleben | **0,1289** | 0,0014 | 0,745 | 0,734 | 0,9779 | **0,564; 0,985** |
| **Morbidität** | | | | | | |
| Progressionsfreies-Überleben 1 | 0,2298 | < 0,0001 | 0,800 | 0,603 | 0,2039 | 0,610; 1,048 |
| PFS1 – Sensitivitätsanalyse | 0,2258 | < 0,0001 | 0,803 | 0,608 | 0,1978 | 0,617; 1,045 |
| **Sicherheit** | | | | | | |
| ***Unerwünschte Ereignisse*** | | | | | | |
| Gesamtrate | 0,0404 | – | – | – | – | – |
| Progressionsbereinigt | 0,0529 | 0,3507 | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) | 0,0001 | – | – | – | – | – |
| Anämie (PT) | 0,0013 | – | – | – | – | – |
| Febrile Neutropenie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Leukopenie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Neutropenie (PT) | 0,0349 | – | – | – | – | – |
| Thrombozytopenie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Herzerkrankungen (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Endokrine Erkrankungen (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Augenerkrankungen (SOC) | < 0,0001 | – | – | – | – | – |
| Katarakt (PT) | n. b. | | | | | |
| Trockenes Auge (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Tränensekretion verstärkt (PT) | 0,0021 | – | – | – | – | – |
| Sehen verschwommen (PT) | 0,0136 | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) | 0,2496 | 0,5152 | – | – | – | – |
| Abdominalschmerz (PT) | 0,3984 | 0,1690 | – | – | – | – |
| Schmerzen Unterbauch (PT) | n. b. | | | | | |
| Schmerzen Oberbauch (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Verstopfung (PT) | 0,0037 | – | – | – | – | – |
| Diarrhö (PT) | 0,0009 | – | – | – | – | – |
| Trockener Mund (PT) | 0,0397 | – | – | – | – | – |
| Dyspepsie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |

| **Studie EV-301** | **ZP kein sign. Test (p ≥ 0,05)** | **SP sign. Test (p < 0,05)** | **ZP und nZP gleiche Effektrichtung[a]** | | **Interaktion kein sign. Test (p ≥ 0,05)** | **85 %-KI der AHR** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **ZP** | **nZP** | | |
| Übelkeit (PT) | 0,2045 | 0,2613 | – | – | – | – |
| Stomatitis (PT) | 0,5685 | 0,4405 | – | – | – | – |
| Erbrechen (PT) | 0,6325 | 0,5192 | – | – | – | – |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) | 0,4248 | 0,3736 | – | – | – | – |
| Asthenie (PT) | 0,1535 | 0,6340 | – | – | – | – |
| Schüttelfrost (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Fatigue (PT) | 0,0311 | – | – | – | – | – |
| Gangstörung (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes (PT) | 0,6150 | 0,4223 | – | – | – | – |
| Grippeähnliche Erkrankung (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Unwohlsein (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Schleimhautentzündung (PT) | 0,9961 | 0,9719 | – | – | – | – |
| Ödem peripher (PT) | 0,7964 | 0,1030 | – | – | – | – |
| Schmerz (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Fieber (PT) | 0,0382 | – | – | – | – | – |
| Hepatische und hepatobiliäre Erkrankungen (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) | **0,0729** | 0,0013 | 1,523 | 1,488 | 0,9439 | **1,084; 2,140** |
| Zellulitis (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Bindehautentzündung (PT) | 0,0075 | – | – | – | – | – |
| Harnwegsinfektion durch Escherichia (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Nasopharyngitis (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Orale Candidose (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Pneumonie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Infektion der oberen Atemwege (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Harnwegsinfektion (PT) | 0,9350 | 0,3793 | – | – | – | – |
| Bakterielle Harnwegsinfektion (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) | 0,0948 | 0,3705 | – | – | – | – |
| Sturz (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Infusionsbedingte-Reaktion (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Untersuchungen (SOC) | 0,9848 | 0,7879 | – | – | – | – |

| **Studie EV-301** | **ZP kein sign. Test (p ≥ 0,05)** | **SP sign. Test (p < 0,05)** | **ZP und nZP gleiche Effektrichtung[a]** | | **Interaktion kein sign. Test (p ≥ 0,05)** | **85 %-KI der AHR** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **ZP** | **nZP** | | |
| Alaninaminotransferase erhöht (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Amylase erhöht (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Aspartataminotransferase erhöht (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Kreatinin im Blut erhöht (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Lipase erhöht (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Lymphozytenzahl erniedrigt (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Neutrophilenzahl erniedrigt (PT) | 0,1517 | 0,0031 | 0,433 | 0,533 | 0,7948 | 0,182; 1,029 |
| Thrombozytenzahl vermindert (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Gewicht erniedrigt (PT) | 0,8342 | 0,0010 | 0,903 | 3,350 | – | – |
| Leukozytenzahl erniedrigt (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) | 0,3069 | 0,0038 | 0,797 | 1,718 | – | – |
| Appetit vermindert (PT) | 0,5940 | 0,0039 | 0,873 | 1,927 | – | – |
| Dehydrierung (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hyperkalzämie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hyperglykämie (PT) | **0,1205** | < 0,0001 | 2,467 | 10,857 | 0,1142 | **1,038; 5,860** |
| Hyperkaliämie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hypoalbuminämie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hypokalzämie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hypokaliämie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hypomagnesiämie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hyponatriämie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hypophosphatämie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC) | 0,2373 | 0,0144 | 0,733 | 0,720 | 0,9114 | 0,502; 1,070 |
| Arthralgie (PT) | 0,9523 | 0,0559 | – | – | – | – |
| Rückenschmerzen (PT) | 0,4166 | 0,7654 | – | – | – | – |
| Knochenschmerzen (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Flankenschmerz (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Leistenschmerzen (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Muskelspasmen (PT) | 0,3091 | 0,6075 | – | – | – | – |
| Muskelschwäche (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Myalgie (PT) | 0,1694 | 0,0016 | 0,447 | 0,373 | 0,8241 | 0,188; 1,061 |

| Studie EV-301 | ZP kein sign. Test (p ≥ 0,05) | SP sign. Test (p < 0,05) | ZP und nZP gleiche Effektrichtung[a] | | Interaktion kein sign. Test (p ≥ 0,05) | 85 %-KI der AHR |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ZP | nZP | | |
| Schmerz in den Extremitäten (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) | 0,7458 | 0,5969 | – | – | – | – |
| Progression einer bösartigen Neubildung (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Nervensystems (SOC) | < 0,0001 | – | – | – | – | – |
| Schwindelgefühl (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Dysgeusie (PT) | 0,0159 | – | – | – | – | – |
| Kopfschmerzen (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Periphere Neuropathie (PT) | 0,0023 | – | – | – | – | – |
| Parästhesie (PT) | 0,6504 | 0,2957 | – | – | – | – |
| Periphere motorische Neuropathie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Periphere sensomotorische Neuropathie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Periphere sensorische Neuropathie (PT) | 0,0016 | – | – | – | – | – |
| Polyneuropathie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Geschmacksstörung (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Psychiatrische Erkrankung (SOC) | 0,8945 | 0,5917 | – | – | – | – |
| Angst (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Verwirrtheitszustand (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Depression (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Schlaflosigkeit (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) | 0,5618 | 0,0268 | 1,205 | 1,574 | 0,5044 | 0,759; 1,914 |
| Akute Nierenschädigung (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Dysurie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hämaturie (PT) | 0,5534 | 0,1073 | – | – | – | – |
| Pollakisurie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Harninkontinenz (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Harnretention (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) | 0,3391 | 0,0296 | 1,375 | 1,384 | 0,9870 | 0,849; 2,229 |
| Husten (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |

| Studie EV-301 | ZP kein sign. Test ($p \geq 0,05$) | SP sign. Test ($p < 0,05$) | ZP und nZP gleiche Effektrichtung[a] | | Interaktion kein sign. Test ($p \geq 0,05$) | 85 %-KI der AHR |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ZP | nZP | | |
| Dysphonie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Dyspnoe (PT) | 0,8850 | 0,7879 | – | – | – | – |
| Belastungsdyspnoe (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Epistaxis (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Nasenverstopfung (PT) | n. b. | | | | | |
| Schmerzen im Oropharynx (PT) | n. b. | | | | | |
| Husten mit Auswurf (PT) | n. b. | | | | | |
| Lungenembolie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Rhinorrhoe (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) | < 0,0001 | – | – | – | – | – |
| Alopezie (PT) | 0,0056 | – | – | – | – | – |
| Blasen (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Medikamentenausschlag (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Trockene Haut (PT) | 0,0039 | – | – | – | – | – |
| Erythem (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Juckreiz (PT) | < 0,0001 | – | – | – | – | – |
| Ausschlag (PT) | 0,0003 | – | – | – | – | – |
| Erythematöser Hautausschlag (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Ausschlag makulo-papulös (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hauthyperpigmentierung (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Gefäßerkrankungen (SOC) | 0,9895 | 0,9118 | – | – | – | – |
| Hypertonie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hypotonie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| ***Nicht schwere unerwünschte Ereignisse*** | | | | | | |
| Gesamtrate | 0,2713 | 0,9540 | – | – | – | – |
| Progressionsbereinigt | 0,2730 | 0,9071 | – | – | – | – |
| ***Schwere unerwünschte Ereignisse*** | | | | | | |
| Gesamtrate | 0,0195 | – | – | – | – | – |
| Progressionsbereinigt | 0,0264 | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) | 0,0010 | – | – | – | – | – |
| Anämie (PT) | 0,1633 | 0,0091 | 0,338 | 0,504 | 0,6576 | 0,104; 1,095 |
| Febrile Neutropenie (PT) | 0,0148 | – | – | – | – | – |
| Neutropenie (PT) | 0,0252 | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) | 0,0366 | – | – | – | – | – |

| **Studie EV-301** | **ZP kein sign. Test (p ≥ 0,05)** | **SP sign. Test (p < 0,05)** | **ZP und nZP gleiche Effektrichtung[a]** | | **Interaktion kein sign. Test (p ≥ 0,05)** | **85 %-KI der AHR** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **ZP** | **nZP** | | |
| Abdominalschmerz (PT) | 0,0268 | – | – | – | – | – |
| Verstopfung (PT) | 0,0149 | – | – | – | – | – |
| Diarrhö (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) | 0,3484 | 0,3235 | – | – | – | – |
| Asthenie (PT) | 0,1813 | 0,8817 | – | – | – | – |
| Fatigue (PT) | 0,7288 | 0,3232 | – | – | – | – |
| Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes (PT) | 0,4902 | 0,3127 | – | – | – | – |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) | 0,3243 | 0,0235 | 1,564 | 1,621 | 0,9818 | 0,810; 3,018 |
| Pneumonie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Harnwegsinfektion (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Bakterielle Harnwegsinfektion (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Untersuchungen (SOC) | 0,0419 | – | – | – | – | – |
| Lipase erhöht (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Lymphozytenzahl erniedrigt (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Neutrophilenzahl erniedrigt (PT) | **0,1087** | 0,0006 | 0,205 | 0,423 | 0,5236 | **0,042; 0,991** |
| Leukozytenzahl erniedrigt (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) | 0,8325 | 0,0012 | 0,920 | 2,646 | – | – |
| Appetit vermindert (PT) | 0,4520 | 0,1244 | – | – | – | – |
| Dehydrierung (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hyperglykämie (PT) | **0,1350** | 0,0003 | 3,177 | 14,636 | 0,2484 | 0,980; 10,300 |
| Hyponatriämie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC) | 0,4876 | 0,1598 | – | – | – | – |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) | 0,9367 | 0,8863 | – | – | – | – |
| Progression einer bösartigen Neubildung (PT) | 0,6664 | 0,7278 | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Nervensystems (SOC) | 0,0022 | – | – | – | – | – |
| Periphere sensorische Neuropathie (PT) | 0,0249 | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) | 0,5447 | 0,4931 | – | – | – | – |

| **Studie EV-301** | **ZP kein sign. Test (p ≥ 0,05)** | **SP sign. Test (p < 0,05)** | **ZP und nZP gleiche Effektrichtung[a]** | | **Interaktion kein sign. Test (p ≥ 0,05)** | **85 %-KI der AHR** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **ZP** | **nZP** | | |
| Akute Nierenschädigung (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Hämaturie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) | **0,0729** | < 0,0001 | 3,809 | 11,391 | 0,2473 | **1,200; 12,088** |
| Medikamentenausschlag (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Ausschlag makulo-papulös (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Gefäßerkrankungen (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |
| ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*** | | | | | | |
| Gesamtrate | 0,0300 | – | – | – | – | – |
| Progressionsbereinigt | 0,0174 | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) | 0,0292 | – | – | – | – | – |
| Anämie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Febrile Neutropenie (PT) | 0,0148 | – | – | – | – | – |
| Neutropenie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Herzerkrankungen (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) | 0,1165 | 0,4244 | – | – | – | – |
| Abdominalschmerz (PT) | 0,1971 | 0,4756 | – | – | – | – |
| Diarrhö (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) | 0,6654 | 0,7596 | – | – | – | – |
| Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes (PT) | 0,7351 | – | – | – | – | – |
| Fieber (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) | 0,7215 | 0,0728 | – | – | – | – |
| Pneumonie (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Harnwegsinfektion (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Bakterielle Harnwegsinfektion (PT) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Untersuchungen (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) | 0,4960 | 0,8264 | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |

| Studie EV-301 | ZP kein sign. Test (p ≥ 0,05) | SP sign. Test (p < 0,05) | ZP und nZP gleiche Effektrichtung[a] | | Interaktion kein sign. Test (p ≥ 0,05) | 85 %-KI der AHR |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ZP | nZP | | |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) | 0,7074 | 0,6869 | – | – | – | – |
| Progression einer bösartigen Neubildung (PT) | 0,6664 | 0,7278 | – | – | – | – |
| Erkrankungen des Nervensystems (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) | 0,8087 | 0,1465 | – | – | – | – |
| Akute Nierenschädigung (PT) | 0,3072 | 0,0505 | – | – | – | – |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) | n. b. | – | – | – | – | – |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) | 0,0386 | – | – | – | – | – |
| ***Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschtem Ereignis*** | | | | | | |
| Gesamtrate | 0,4200 | 0,6250 | – | – | – | – |
| ***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Gesamtrate*** | | | | | | |
| Hyperglykämie | 0,2289 | 0,0002 | 1,936 | 5,130 | 0,1880 | 0,867; 4,323 |
| Infusionsbedingte Reaktionen | 0,5308 | 0,3039 | – | – | – | – |
| Augenerkrankungen | < 0,0001 | – | – | – | – | – |
| Periphere Neuropathie | < 0,0001 | – | – | – | – | – |
| Hautreaktionen | < 0,0001 | – | – | – | – | – |
| ***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Nicht schwer*** | | | | | | |
| Hyperglykämie | 0,4641 | 0,0124 | 1,598 | 3,825 | 0,3094 | 0,630; 4,052 |
| Infusionsbedingte Reaktionen | 0,5308 | 0,5358 | – | – | – | – |
| Augenerkrankungen | < 0,0001 | – | – | – | – | – |
| Periphere Neuropathie | < 0,0001 | – | – | – | – | – |
| Hautreaktionen | < 0,0001 | – | – | – | – | – |
| ***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwer*** | | | | | | |
| Hyperglykämie | **0,1371** | 0,0007 | 3,160 | 7,331 | 0,4599 | 0,975; 10,242 |
| Infusionsbedingte Reaktionen | n. b. | – | – | – | – | – |
| Augenerkrankungen | n. b. | – | – | – | – | – |
| Periphere Neuropathie | 0,0068 | – | – | – | – | – |
| Hautreaktionen | 0,0256 | – | – | – | – | – |
| ***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwerwiegend*** | | | | | | |
| Hyperglykämie | 0,3002 | 0,1067 | – | – | – | – |
| Infusionsbedingte Reaktionen | 0,3320 | 0,5416 | – | – | – | – |
| Augenerkrankungen | n. b. | – | – | – | – | – |
| Periphere Neuropathie | 0,3053 | 0,1290 | – | – | – | – |

| **Studie EV-301** | **ZP kein sign. Test ($p \geq 0,05$)** | **SP sign. Test ($p < 0,05$)** | **ZP und nZP gleiche Effektrichtung[a]** | | **Interaktion kein sign. Test ($p \geq 0,05$)** | **85 %-KI der AHR** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **ZP** | **nZP** | | |
| Hautreaktionen | 0,0386 | – | – | – | – | – |

Quelle: (12)

2. Datenschnitt vom 30.07.2021

Fettgedruckte Konfidenzintervalle weisen einen statistisch signifikanten Effekt ($p < 0,15$) auf.

a: Als Effektschätzer wird das Hazard Ratio ausgewiesen.

Abkürzungen: AHR: Anhebungsregel; 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;* KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; n. b.: Nicht berechenbar; nZP: nicht-Zielpopulation (Taxan-Teilpopulation); PFS1: Progressionsfreies Überleben 1; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; SP: Studienpopulation; VAS: *Visual Analogue Scale;* ZP: Zielpopulation (Vinflunin-Teilpopulation)

### 1.5.6 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Vinflunin-Teilpopulation wurden die in Tabelle 1-89 dargestellten Subgruppen herangezogen und über alle Endpunkte komplettiert. Die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen findet sich in Tabelle 1-90

Im Rahmen der Vinflunin-Teilpopulation basiert die Subgruppeneinteilung zur Region nur auf den Merkmalen „Westeuropa“ und „Sonstige“, da keine Patienten in den Vereinigten Staaten Vinflunin erhalten haben bzw. erhalten hätten, wenn sie in den Kontrollarm randomisiert worden wären.

Weiterhin ist die Durchführung der Subgruppenanalyse gemäß der vorausgewählten Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes nicht möglich, da nur Patienten mit einer Vinflunin-Behandlung berücksichtigt werden.

Tabelle 1-91: 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 |
| Quelle: (76)<br>Abkürzungen: ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.* | |

Die statistischen Methoden zur Berechnung der Subgruppenanalysen entsprechen denen der relevanten Studienpopulation in Modul 4A.

Tabelle 1-92: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| Endpunkt | Alter-1[a] | Alter-2[b] | Geschlecht[c] | Region[d] | Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung[e] | ECOG PS[f] | Leber-metastasen[g] | Primäre Tumor-lokalisation[h] | Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Mortalität** | | | | | | | | | |
| Gesamtüberleben | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| **Morbidität** | | | | | | | | | |
| Progressionsfreies Überleben (PFS1) | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Progressionsfreies Überleben (PFS2) | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Gesamtansprechrate | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Zeit bis zum Gesamtansprechen | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Dauer des Ansprechens | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Krankheitskontrollrate | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Zeit bis zur Krankheitskontrolle | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| EQ-5D VAS | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | | | | | | | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

| Endpunkt | Alter-1[a] | Alter-2[b] | Geschlecht[c] | Region[d] | Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung[e] | ECOG PS[f] | Leber-metastasen[g] | Primäre Tumor-lokalisation[h] | Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Sicherheit** | | | | | | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Schwerwiegende UE | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Abbruch der Studien-medikation aufgrund von UE | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| UE nach SOC und PT | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

a: Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

b: Alter (<75 Jahre, ≥ 75 Jahre)

c: Geschlecht (männlich, weiblich)

d: Region (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)

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;* PFS: Progressionsfreies Überleben; SOC: *System Organ Class*; PT: *Preferred Term*; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### 1.5.6.1 Interaktions-p-Werte – RCT

Tabelle 1-93: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie EV-301 – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| Endpunkt | Alter-1[a] | Alter-2[b] | Geschlecht[c] | Region[d] | Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung[e] | ECOG PS[f] | Leber-metastasen[g] | Primäre Tumor-lokalisation[h] | Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien[i] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Mortalität** | | | | | | | | | |
| Gesamtüberleben | 0,2048 | 0,1242 | 0,4320 | 0,6447 | 0,9067 | 0,6939 | 0,1846 | 0,0762 | 0,2053 |
| **Morbidität** | | | | | | | | | |
| Progressionsfreies Überleben (PFS1) | 0,3622 | 0,3136 | 0,1264 | 0,7892 | 0,8874 | 0,7644 | 0,5201 | **0,0230** | 0,7392 |
| Progressionsfreies Überleben (PFS2) | **0,0405** | **0,0173** | 0,7058 | 0,6143 | 0,6126 | 0,6023 | 0,2355 | 0,2219 | 0,3554 |
| Gesamtansprechrate | 0,0511 | 0,6175 | 0,4406 | 0,5611 | 0,2690 | 0,5650 | 0,5632 | 0,3653 | 0,7433 |
| Zeit bis zum Gesamtansprechen | 0,9303 | 0,2414 | 0,8006 | n. d. | n. d. | 0,1649 | n. d. | 0,6640 | n. d. |
| Dauer des Ansprechens | 0,5926 | 0,8815 | 0,2990 | n. d. | n. d. | 0,6292 | n. d. | 0,1962 | n. d. |
| Krankheitskontrollrate | **0,0300** | 0,0583 | 0,1401 | 0,2007 | 0,3903 | 0,1960 | 0,7722 | 0,1911 | **0,0384** |
| Zeit bis zur Krankheitskontrolle | 0,6841 | 0,9410 | 0,5437 | n. d. | 0,9105 | 0,0697 | 0,0726 | 0,1224 | 0,7393 |
| EORTC – Fatigue (MID ≥ 10 Punkte) | 0,0645 | **0,0020** | 0,4017 | 0,8704 | 0,9118 | 0,1289 | 0,6669 | 0,7859 | 0,0808 |
| EORTC – Fatigue (MMRM) | 0,8327 | **0,0393** | 0,4403 | n. d. | 0,1025 | 0,2437 | 0,2726 | 0,6534 | n. d. |
| EORTC – Übelkeit und Erbrechen (MID ≥ 10 Punkte) | 0,1832 | 0,2873 | 0,5811 | 0,8487 | 0,9006 | 0,3664 | 0,6106 | 0,9403 | 0,5846 |

| Endpunkt | Alter-1[a] | Alter-2[b] | Geschlecht[c] | Region[d] | Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung[e] | ECOG PS[f] | Leber-metastasen[g] | Primäre Tumor-lokalisation[h] | Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien[i] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EORTC – Übelkeit und Erbrechen (MMRM) | 0,5731 | 0,2656 | 0,9781 | n. d. | 0,3525 | 0,6131 | 0,8959 | 0,7597 | n. d. |
| EORTC – Schmerz (MID ≥ 10 Punkte) | 0,1112 | 0,2230 | 0,8276 | 0,8469 | 0,7848 | 0,0515 | 0,9551 | 0,9579 | 0,3105 |
| EORTC – Schmerz (MMRM) | 0,5911 | 0,3542 | 0,7665 | n. d. | 0,1780 | **0,0220** | 0,1649 | 0,2717 | n. d. |
| EORTC – Atemnot (MID ≥ 10 Punkte) | 0,1466 | **0,0433** | 0,9076 | 0,8614 | 0,5353 | 0,1882 | 0,4313 | 0,8763 | 0,2064 |
| EORTC – Atemnot (MMRM) | 0,1335 | **0,0078** | 0,3906 | n. d. | 0,0976 | 0,8717 | 0,3261 | 0,0665 | n. d. |
| EORTC – Schlaflosigkeit (MID ≥ 10 Punkte) | 0,6134 | 0,6355 | 0,4186 | 0,2070 | **0,0361** | 0,5043 | 0,5765 | 0,6637 | 0,9595 |
| EORTC – Schlaflosigkeit (MMRM) | 0,3309 | **0,0122** | 0,1339 | n. d. | **0,0285** | 0,9510 | 0,4946 | 0,5826 | n. d. |
| EORTC – Appetitverlust (MID ≥ 10 Punkte) | **0,0178** | 0,4411 | 0,2362 | 0,8318 | 0,7076 | 0,7894 | 0,5484 | 0,5552 | 0,1274 |
| EORTC – Appetitverlust (MMRM) | 0,1531 | 0,7734 | 0,4116 | n. d. | 0,4749 | 0,0970 | 0,5452 | 0,9596 | n. d. |
| EORTC – Obstipation (MID ≥ 10 Punkte) | **0,0302** | 0,1076 | 0,3870 | 0,7402 | 0,1367 | 0,1464 | 0,6193 | 0,5283 | 0,8465 |
| EORTC – Obstipation (MMRM) | 0,5544 | 0,9797 | 0,0544 | n. d. | 0,8468 | 0,2520 | 0,5271 | 0,6419 | n. d. |

| Endpunkt | Alter-1[a] | Alter-2[b] | Geschlecht[c] | Region[d] | Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung[e] | ECOG PS[f] | Leber-metastasen[g] | Primäre Tumor-lokalisation[h] | Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien[i] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EORTC – Diarrhö (MID ≥ 10 Punkte) | 0,4151 | 0,3826 | 0,1968 | 0,9287 | 0,4297 | 0,7606 | 0,9843 | 0,7732 | 0,5882 |
| EORTC – Diarrhö (MMRM) | 0,1293 | 0,4342 | 0,1600 | n. d. | 0,9643 | 0,7229 | 0,9647 | 0,0579 | n. d. |
| EORTC – Finanzielle Schwierigkeiten (MID ≥ 10 Punkte) | 0,9497 | 0,3184 | 0,5474 | 0,3954 | 0,5717 | 0,8307 | **0,0412** | 0,0824 | 0,4995 |
| EORTC – Finanzielle Schwierigkeiten (MMRM) | 0,2243 | 0,2928 | 0,8593 | n. d. | 0,2121 | 0,9916 | **0,0194** | **0,0350** | n. d. |
| EQ-5D VAS (MID ≥ 7 mm) | 0,0913 | **0,0062** | 0,7535 | 0,8886 | 0,4857 | 0,5119 | 0,7580 | 0,7366 | 0,6546 |
| EQ-5D VAS (MID ≥ 10 mm) | 0,1146 | **0,0196** | 0,5789 | 0,9554 | 0,5689 | 0,5993 | 0,9607 | 0,6593 | 0,6319 |
| EQ-5D VAS (MMRM) | 0,1093 | 0,1445 | 0,5381 | n. d. | 0,9863 | 0,1158 | 0,8818 | 0,6049 | n. d. |
| | | | | | | | | | |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | | | | | | | | |
| EORTC – Globaler Gesundheitsstatus (MID ≥ 10 Punkte) | 0,2475 | 0,5133 | 0,1766 | 0,2448 | 0,4650 | 0,2076 | 0,2194 | 0,3886 | 0,1760 |
| EORTC – Globaler Gesundheitsstatus (MMRM) | 0,6057 | 0,5028 | 0,0831 | n. d. | 0,5923 | 0,1265 | 0,7681 | 0,7299 | n. d. |
| EORTC – Körperliche Funktion (MID ≥ 10 Punkte) | 0,0783 | **0,0362** | 0,2515 | 0,5494 | 0,9156 | 0,7245 | 0,9274 | 0,3089 | 0,8411 |

| Endpunkt | Alter-1[a] | Alter-2[b] | Geschlecht[c] | Region[d] | Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung[e] | ECOG PS[f] | Leber-metastasen[g] | Primäre Tumor-lokalisation[h] | Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien[i] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EORTC – Körperliche Funktion (MMRM) | 0,4867 | 0,3993 | 0,3865 | n. d. | **0,0336** | 0,1511 | 0,6986 | 0,1392 | n. d. |
| EORTC – Rollen-funktion (MID ≥ 10 Punkte) | **0,0064** | **< 0,0001** | 0,3860 | 0,4604 | 0,4771 | 0,1154 | 0,6815 | 0,7851 | 0,1207 |
| EORTC – Rollen - funktion (MMRM) | 0,1980 | 0,0653 | 0,4442 | n. d. | 0,4547 | 0,1266 | 0,5162 | 0,1946 | n. d. |
| EORTC – Emotionale Funktion (MID ≥ 10 Punkte) | **0,0127** | 0,0526 | 0,3598 | 0,3364 | 0,2283 | 0,5214 | 0,4392 | 0,0725 | 0,4834 |
| EORTC – Emotionale Funktion (MMRM) | 0,0747 | 0,8506 | 0,6586 | n. d. | **0,0022** | 0,3388 | 0,4831 | 0,2233 | n. d. |
| EORTC – Kognitive Funktion (MID ≥ 10 Punkte) | **0,0444** | **0,0007** | 0,6379 | 0,1031 | 0,2451 | 0,7854 | 0,8801 | 0,4185 | 0,8643 |
| EORTC – Kognitive Funktion (MMRM) | 0,0818 | 0,4903 | 0,4112 | n. d. | **0,0213** | 0,0731 | 0,4469 | 0,3133 | n. d. |
| EORTC – Soziale Funktion (MID ≥ 10 Punkte) | 0,2181 | 0,0594 | 0,4715 | 0,6812 | 0,1140 | 0,2533 | 0,4958 | 0,8737 | 0,8741 |
| EORTC – Soziale Funktion (MMRM) | 0,0606 | 0,2452 | 0,5760 | n. d. | **0,0176** | **0,0371** | 0,0880 | 0,0721 | n. d. |
| | | | | | | | | | |

| Endpunkt | Alter-1[a] | Alter-2[b] | Geschlecht[c] | Region[d] | Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung[e] | ECOG PS[f] | Leber-metastasen[g] | Primäre Tumor-lokalisation[h] | Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien[i] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Sicherheit** | | | | | | | | | |
| ***Unerwünschte Ereignisse*** | | | | | | | | | |
| UE | 0,2367 | 0,0836 | 0,2203 | **0,0435** | 0,4660 | 0,0897 | 0,5783 | 0,5561 | 0,2741 |
| UE – progressionsbereinigt | 0,1781 | 0,0950 | 0,2487 | **0,0450** | 0,5032 | 0,1169 | 0,7487 | 0,3070 | 0,1356 |
| | | | | | | | | | |
| ***UE nach SOC und PT*** | | | | | | | | | |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)** | 0,9513 | 0,0919 | 0,3793 | 0,7277 | 0,3849 | 0,7600 | 0,3362 | 0,1816 | 0,8508 |
| Anämie (PT) | 0,3013 | 0,9170 | 0,7533 | 0,9996 | 0,5414 | 0,6320 | 0,7719 | 0,0904 | 0,7879 |
| | | | | | | | | | |
| **Augenerkrankungen (SOC)** | 0,5754 | 0,9134 | 0,3972 | 0,9931 | 0,9913 | 0,9575 | 0,5956 | 0,2957 | 0,9896 |
| Tränensekretion verstärkt (PT) | n. d. | n. d. | 0,9995 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,9997 | 0,9996 |
| Sehen verschwommen (PT) | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| | | | | | | | | | |
| **Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)** | | | | | | | | | |
| Verstopfung (PT) | 0,1013 | 0,3977 | 0,6387 | 0,3864 | 0,2322 | 0,8804 | 0,4211 | 0,9900 | 0,8751 |
| Diarrhö (PT) | 0,0764 | 0,7315 | 0,7851 | 0,9113 | 0,9033 | 0,4068 | 0,9003 | 0,3254 | 0,9884 |

| Endpunkt | Alter-1[a] | Alter-2[b] | Geschlecht[c] | Region[d] | Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung[e] | ECOG PS[f] | Leber-metastasen[g] | Primäre Tumor-lokalisation[h] | Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien[i] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mundtrockenheit (PT) | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)** | | | | | | | | | |
| Fatigue (PT) | 0,4575 | 0,5670 | 0,1536 | 0,4104 | 0,1611 | 0,1232 | 0,5336 | 0,0801 | 0,9914 |
| | | | | | | | | | |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)** | | | | | | | | | |
| Bindehaut-entzündung (PT) | 0,9952 | n. d. | 0,9945 | 0,9993 | n. d. | n. d. | n. d. | 0,9941 | 0,9929 |
| | | | | | | | | | |
| **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** | 0,1692 | 0,9754 | 0,4473 | 0,9845 | 0,7642 | **0,0252** | **0,0458** | 0,8288 | 0,8845 |
| Dysgeusie (PT) | 0,8008 | 0,9902 | 0,7673 | 0,9931 | 0,1139 | 0,2255 | 0,3519 | 0,3781 | 0,3026 |
| Periphere Neuropathie (PT) | 0,9925 | 0,4488 | 0,1792 | 0,9994 | n. d. | n. d. | n. d. | 0,2797 | 0,7701 |
| Periphere sensorische Neuropathie (PT) | 0,1413 | 0,9910 | 0,9933 | 0,9936 | 0,9928 | 0,9898 | 0,1986 | 0,6149 | 0,9387 |
| | | | | | | | | | |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)** | 0,6183 | 0,5337 | 0,2986 | 0,9847 | 0,7153 | 0,0540 | 0,3334 | 0,9514 | 0,6463 |
| Alopezie (PT) | 0,5699 | 0,7603 | 0,6355 | 0,9877 | 0,7982 | 0,0594 | 0,0562 | 0,6478 | 0,9878 |

| **Endpunkt** | **Alter-1[a]** | **Alter-2[b]** | **Geschlecht[c]** | **Region[d]** | **Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung[e]** | **ECOG PS[f]** | **Leber-metastasen[g]** | **Primäre Tumor-lokalisation[h]** | **Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien[i]** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Trockene Haut (PT) | n. d. | n. d. | 0,9951 | 0,9954 | 0,9951 | n. d. | n. d. | 0,9941 | 0,9996 |
| Juckreiz (PT) | 0,9926 | 0,9929 | 0,9905 | 0,9923 | 0,9936 | 0,9907 | 0,9914 | 0,9917 | 0,9922 |
| Hautausschlag (PT) | 0,4652 | 0,1535 | 0,3831 | 0,9992 | 0,5193 | 0,7117 | 0,3749 | 0,9744 | 0,9911 |
| | | | | | | | | | |
| ***Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)*** | | | | | | | | | |
| Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3) | 0,5133 | 0,2438 | 0,1770 | 0,0800 | 0,3851 | 0,0867 | 0,8171 | 0,2458 | 0,4033 |
| Nicht schwere UE - progressionsbereinigt | 0,4644 | 0,2394 | 0,1728 | 0,0776 | 0,3796 | 0,0837 | 0,8363 | 0,2389 | 0,4045 |
| | | | | | | | | | |
| ***Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE*** | | | | | | | | | |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) | **0,0414** | **0,0010** | 0,6691 | 0,2128 | 0,3039 | 0,4924 | **0,0101** | 0,1697 | 0,7104 |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – progressionsbereinigt | **0,0371** | **0,0014** | 0,3371 | 0,2242 | 0,2770 | 0,4430 | **0,0421** | 0,2610 | 0,3944 |
| | | | | | | | | | |
| ***Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT*** | | | | | | | | | |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)** | 0,7733 | 0,9907 | 0,4802 | 0,9909 | 0,9246 | 0,7485 | 0,9887 | 0,0987 | 0,9917 |

| Endpunkt | Alter-1[a] | Alter-2[b] | Geschlecht[c] | Region[d] | Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung[e] | ECOG PS[f] | Leber-metastasen[g] | Primäre Tumor-lokalisation[h] | Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien[i] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Febrile Neutropenie (PT) | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Neutropenie (PT) | 0,9716 | 0,9925 | 0,9996 | 0,9929 | 0,4372 | 0,9181 | 0,9915 | 0,4211 | 0,9940 |
| | | | | | | | | | |
| **Erkrankung des Gastrointestinal-traktes (SOC)** | **0,0285** | 0,2179 | 0,9487 | 0,9997 | 0,9912 | 0,4347 | 0,5811 | 0,3915 | 0,9924 |
| Abdominal-schmerz (PT) | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Verstopfung (PT) | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| | | | | | | | | | |
| **Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen (SOC)** | | | | | | | | | |
| Hyperglykämie (PT) | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| | | | | | | | | | |
| **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Periphere sensorische Neuropathie (PT) | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| | | | | | | | | | |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)** | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |

| Endpunkt | Alter-1[a] | Alter-2[b] | Geschlecht[c] | Region[d] | Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung[e] | ECOG PS[f] | Leber-metastasen[g] | Primäre Tumor-lokalisation[h] | Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien[i] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ***SUE*** | | | | | | | | | |
| SUE | 0,5538 | **0,0327** | 0,8596 | 0,2595 | 0,1469 | 0,3561 | **0,0247** | 0,1597 | 0,7350 |
| SUE – progressionsbereinigt | 0,3647 | **0,0111** | 0,7885 | 0,2400 | 0,2000 | 0,2839 | 0,0793 | 0,3705 | 0,4201 |
| | | | | | | | | | |
| ***SUE nach SOC und PT*** | | | | | | | | | |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)** | n. d. | 0,6540 | 0,2954 | 0,9997 | n. d. | 0,9913 | n. d. | 0,9915 | 0,9941 |
| Febrile Neutropenie (PT) | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| | | | | | | | | | |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)** | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| | | | | | | | | | |
| **Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE** | | | | | | | | | |
| Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE | 0,3042 | **0,0270** | 0,4716 | 0,9885 | 0,5014 | 0,2676 | 0,0683 | 0,0997 | 0,0795 |
| | | | | | | | | | |

| Endpunkt | Alter-1[a] | Alter-2[b] | Geschlecht[c] | Region[d] | Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung[e] | ECOG PS[f] | Leber-metastasen[g] | Primäre Tumor-lokalisation[h] | Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien[i] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*** | | | | | | | | | |
| Hyperglykämie | n. d. | n. d. | 0,9929 | 0,9998 | 0,9926 | n. d. | n. d. | n. d. | 0,9911 |
| Infusionsbedingte Reaktion | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Periphere Neuropathie | **0,0261** | 0,5740 | 0,6962 | 0,9884 | 0,2705 | **0,0311** | 0,0820 | 0,4325 | 0,5382 |
| Augenerkrankungen | 0,1500 | 0,7046 | 0,9922 | 0,9934 | 0,9911 | 0,9883 | 0,4969 | 0,3546 | 0,9892 |
| Hautreaktionen | 0,4913 | 0,6325 | 0,2198 | 0,9902 | 0,9716 | 0,9764 | 0,9890 | 0,6636 | 0,4580 |
| | | | | | | | | | |
| ***Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3) von besonderem Interesse*** | | | | | | | | | |
| Hyperglykämie | 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. |
| Periphere Neuropathie | **0,0261** | 0,5740 | 0,6962 | 0,9884 | 0,2705 | **0,0311** | 0,0820 | 0,4325 | 0,5382 |
| Augenerkrankungen | 0,1500 | 0,7046 | 0,9922 | 0,9934 | 0,9911 | 0,9883 | 0,4969 | 0,3546 | 0,9892 |
| Hautreaktionen | 0,4958 | 0,6336 | 0,2203 | 0,9902 | 0,9739 | 0,9821 | 0,9873 | 0,6667 | 0,4574 |
| | | | | | | | | | |
| **Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse** | | | | | | | | | |
| Hyperglykämie | 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. |
| Periphere Neuropathie | 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. |
| Hautreaktionen | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |

| Endpunkt | Alter-1[a] | Alter-2[b] | Geschlecht[c] | Region[d] | Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung[e] | ECOG PS[f] | Leber-metastasen[g] | Primäre Tumor-lokalisation[h] | Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien[i] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **SUE von besonderem Interesse** | | | | | | | | | |
| Hyperglykämie | 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. |
| Periphere Neuropathie | 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. |
| Hautreaktionen | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |

Quelle: (8, 19, 23, 27, 29, 30, 35, 36, 43, 44, 51, 52, 59, 60, 67, 71)

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

a: Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

b: Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)

c: Geschlecht (männlich, weiblich)

d: Region (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: 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.

Tabelle 1-94: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie EV-301 – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| Endpunkt | Alter-1[a] | Alter-2[b] | Geschlecht[c] | Region[d] | Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung[e] | ECOG PS[f] | Leber-metastasen[g] | Primäre Tumor-lokalisation[h] | Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien[i] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Mortalität** | | | | | | | | | |
| Gesamtüberleben | 0,1491 | 0,3723 | 0,2081 | 0,8927 | 0,6281 | 0,8909 | 0,5406 | **0,0200** | 0,7842 |
| **Morbidität** | | | | | | | | | |
| Progressionsfreies Überleben (PFS1) | 0,5019 | 0,4130 | 0,0883 | 0,6367 | 0,9204 | 0,8836 | 0,4918 | **0,0312** | 0,6149 |
| Progressionsfreies Überleben (PFS2) | Es liegen keine Daten zum 2. Datenschnitt vor. | | | | | | | | |
| Ansprechen | | | | | | | | | |
| Symptomatik – EORTC QLQ-C30 | | | | | | | | | |
| EQ-5D VAS | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | | | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 | Es liegen keine Daten zum 2. Datenschnitt vor. | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| **Sicherheit** | | | | | | | | | |
| ***Unerwünschte Ereignisse*** | | | | | | | | | |
| UE | 0,4216 | 0,0784 | 0,0622 | **0,0378** | 0,6290 | **0,0262** | 0,3131 | 0,1992 | 0,1212 |

| **Endpunkt** | **Alter-1[a]** | **Alter-2[b]** | **Geschlecht[c]** | **Region[d]** | **Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung[e]** | **ECOG PS[f]** | **Leber-metastasen[g]** | **Primäre Tumor-lokalisation[h]** | **Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien[i]** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| UE – progressionsbereinigt | 0,3303 | 0,0909 | 0,0729 | **0,0394** | 0,6734 | **0,0377** | 0,4457 | 0,0850 | 0,0549 |
| | | | | | | | | | |
| ***UE nach SOC und PT*** | | | | | | | | | |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)** | 0,6550 | 0,0971 | 0,4448 | 0,7079 | 0,3834 | 0,6753 | 0,2878 | 0,1871 | 0,8237 |
| Anämie (PT) | 0,1464 | 0,8184 | 0,6797 | 0,9869 | 0,5651 | 0,5307 | 0,7213 | 0,0625 | 0,7819 |
| Neutropenie (PT) | 0,6426 | 0,7800 | 0,9922 | 0,9908 | 0,7125 | 0,6011 | 0,8577 | 0,6891 | 0,9927 |
| | | | | | | | | | |
| **Augenerkrankungen (SOC)** | 0,7505 | 0,8321 | 0,3350 | 0,9930 | 0,9908 | 0,8869 | 0,5263 | 0,2570 | 0,9896 |
| Tränensekretion verstärkt (PT) | n. d. | 0,9927 | 0,9994 | 0,9952 | 0,9952 | n. d. | 0,9945 | 0,9996 | 0,9996 |
| Sehen verschwommen (PT) | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| | | | | | | | | | |
| **Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)** | | | | | | | | | |
| Verstopfung (PT) | 0,0766 | 0,3817 | 0,6507 | 0,3910 | 0,1486 | 0,9170 | 0,4155 | 0,9827 | 0,9544 |
| Diarrhö (PT) | 0,1097 | 0,7782 | 0,7227 | 0,8614 | 0,8571 | 0,4875 | 0,9360 | 0,3449 | 0,9884 |
| Mundtrockenheit (PT) | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |

| Endpunkt | Alter-1[a] | Alter-2[b] | Geschlecht[c] | Region[d] | Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung[e] | ECOG PS[f] | Leber-metastasen[g] | Primäre Tumor-lokalisation[h] | Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien[i] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)** | | | | | | | | | |
| Fatigue (PT) | 0,4583 | 0,5708 | 0,1539 | 0,4061 | 0,1599 | 0,1237 | 0,5349 | 0,0810 | 0,9914 |
| Fieber (PT) | 0,9904 | 0,3710 | 0,5397 | 0,9998 | 0,2147 | 0,3474 | 0,5263 | 0,4259 | 0,9913 |
| | | | | | | | | | |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)** | | | | | | | | | |
| Bindehaut-entzündung (PT) | 0,9944 | n. d. | 0,3862 | 0,9997 | n. d. | n. d. | n. d. | 0,9930 | 0,9942 |
| | | | | | | | | | |
| **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** | 0,1386 | 0,9078 | 0,4494 | 0,9844 | 0,7501 | **0,0209** | **0,0485** | 0,7533 | 0,9039 |
| Dysgeusie (PT) | 0,7817 | 0,9901 | 0,7599 | 0,9931 | 0,1163 | 0,2219 | 0,3596 | 0,3755 | 0,3098 |
| Periphere Neuropathie (PT) | 0,9920 | 0,4333 | 0,1594 | 0,9996 | n. d. | n. d. | 0,5960 | 0,2603 | 0,7364 |
| Periphere sensorische Neuropathie (PT) | 0,1320 | 0,9910 | 0,9934 | 0,9936 | 0,9927 | 0,9898 | 0,2081 | 0,6137 | 0,9556 |
| | | | | | | | | | |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)** | 0,9463 | 0,3366 | 0,4768 | 0,9838 | 0,6676 | 0,0538 | 0,1894 | 0,9040 | 0,9219 |
| Alopezie (PT) | 0,8509 | 0,5497 | 0,7438 | 0,9871 | 0,5153 | 0,0725 | **0,0375** | 0,8354 | 0,3338 |
| Trockene Haut (PT) | 0,9923 | 0,9919 | 0,9941 | 0,9945 | 0,9942 | 0,9921 | 0,2740 | 0,9929 | 0,9996 |

| **Endpunkt** | **Alter-1[a]** | **Alter-2[b]** | **Geschlecht[c]** | **Region[d]** | **Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung[e]** | **ECOG PS[f]** | **Leber-metastasen[g]** | **Primäre Tumor-lokalisation[h]** | **Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien[i]** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Juckreiz (PT) | 0,9913 | 0,9914 | 0,2689 | 0,9942 | 0,9927 | 0,9754 | 0,9904 | 0,6720 | 0,9911 |
| Hautausschlag (PT) | 0,8488 | 0,2304 | 0,5780 | 0,9996 | 0,1905 | 0,7807 | 0,5946 | 0,6367 | 0,3892 |
| | | | | | | | | | |
| ***Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)*** | | | | | | | | | |
| Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3) | 0,8503 | 0,2359 | **0,0430** | 0,0830 | 0,6582 | **0,0239** | 0,8822 | 0,0604 | 0,1759 |
| Nicht schwere UE - progressionsbereinigt | 0,7858 | 0,2317 | **0,0408** | 0,0804 | 0,6524 | **0,0227** | 0,8599 | 0,0569 | 0,1763 |
| | | | | | | | | | |
| ***Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE*** | | | | | | | | | |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 0,0834 | **0,0010** | 0,5950 | 0,1910 | 0,3137 | 0,6827 | **0,0128** | 0,1811 | 0,7451 |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – progressionsbereinigt | 0,0765 | **0,0014** | 0,2929 | 0,2016 | 0,2872 | 0,6247 | 0,0530 | 0,2853 | 0,4187 |
| | | | | | | | | | |
| ***Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE nach SOC und PT*** | | | | | | | | | |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)** | 0,7733 | 0,9907 | 0,4802 | 0,9909 | 0,9246 | 0,7485 | 0,9887 | 0,0987 | 0,9917 |

| Endpunkt | Alter-1[a] | Alter-2[b] | Geschlecht[c] | Region[d] | Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung[e] | ECOG PS[f] | Leber-metastasen[g] | Primäre Tumor-lokalisation[h] | Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien[i] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Febrile Neutropenie (PT) | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Neutropenie (PT) | 0,9716 | 0,9925 | 0,9996 | 0,9929 | 0,4372 | 0,9181 | 0,9915 | 0,4211 | 0,9940 |
| | | | | | | | | | |
| **Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (SOC)** | **0,0142** | 0,3010 | 0,8594 | 0,9998 | 0,9908 | 0,3226 | 0,7534 | 0,4935 | 0,9918 |
| Abdominal-schmerz (PT) | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Verstopfung (PT) | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| | | | | | | | | | |
| **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Periphere sensorische Neuropathie (PT) | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| | | | | | | | | | |
| ***SUE*** | | | | | | | | | |
| SUE | 0,7827 | **0,0383** | 0,7437 | 0,4972 | 0,0872 | 0,2918 | **0,0282** | 0,3278 | 0,7429 |
| SUE – progressionsbereinigt | 0,6972 | **0,0166** | 0,7390 | 0,4699 | 0,1157 | 0,2174 | 0,1119 | 0,5538 | 0,4157 |
| | | | | | | | | | |

| Endpunkt | Alter-1[a] | Alter-2[b] | Geschlecht[c] | Region[d] | Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung[e] | ECOG PS[f] | Leber-metastasen[g] | Primäre Tumor-lokalisation[h] | Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien[i] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ***SUE nach SOC und PT*** | | | | | | | | | |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)** | n. d. | 0,6540 | 0,2954 | 0,9997 | n. d. | 0,9913 | n. d. | 0,9915 | 0,9941 |
| Febrile Neutropenie (PT) | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| | | | | | | | | | |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)** | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| | | | | | | | | | |
| **Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE** | | | | | | | | | |
| Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE | 0,0950 | **0,0152** | 0,3614 | 0,9877 | 0,7723 | 0,2965 | 0,0995 | 0,1376 | 0,0868 |
| | | | | | | | | | |
| ***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*** | | | | | | | | | |
| Hyperglykämie | 0,2724 | n. d. | 0,9922 | 0,9999 | 0,9919 | 0,7186 | 0,6059 | n. d. | 0,9938 |
| Infusionsbedingte Reaktion | n. d. | n. d. | n. d. | 0,9999 | n. d. | n. d. | 0,9999 | n. d. | n. d. |
| Periphere Neuropathie | **0,0407** | 0,4813 | 0,7307 | 0,9874 | 0,2144 | **0,0240** | 0,1093 | 0,4682 | 0,4714 |
| Augenerkrankungen | 0,3088 | 0,3373 | 0,2452 | 0,9929 | 0,9901 | 0,9873 | 0,1736 | 0,6026 | 0,9883 |

| **Endpunkt** | **Alter-1[a]** | **Alter-2[b]** | **Geschlecht[c]** | **Region[d]** | **Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung[e]** | **ECOG PS[f]** | **Leber-metastasen[g]** | **Primäre Tumor-lokalisation[h]** | **Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien[i]** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hautreaktionen | 0,9508 | 0,3456 | 0,2227 | 0,9892 | 0,5712 | 0,5005 | 0,9535 | 0,7270 | 0,2345 |
| ***Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3) von besonderem Interesse*** | | | | | | | | | |
| Hyperglykämie | n. d. | n. d. | n. d. | 0,9999 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Infusionsbedingte Reaktion | n. d. | n. d. | n. d. | 0,9999 | n. d. | n. d. | 0,9999 | n. d. | n. d. |
| Periphere Neuropathie | **0,0407** | 0,4813 | 0,7307 | 0,9874 | 0,2144 | **0,0240** | 0,1093 | 0,4682 | 0,4714 |
| Augenerkrankungen | 0,3088 | 0,3373 | 0,2452 | 0,9929 | 0,9901 | 0,9873 | 0,1736 | 0,6026 | 0,9883 |
| Hautreaktionen | 0,9455 | 0,3480 | 0,2232 | 0,9892 | 0,5732 | 0,4962 | 0,9577 | 0,7234 | 0,2342 |
| | | | | | | | | | |
| **Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse** | | | | | | | | | |
| Hyperglykämie | 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. |
| Periphere Neuropathie | 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. |
| Hautreaktionen | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| | | | | | | | | | |

| Endpunkt | Alter-1[a] | Alter-2[b] | Geschlecht[c] | Region[d] | Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung[e] | ECOG PS[f] | Leber-metastasen[g] | Primäre Tumor-lokalisation[h] | Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien[i] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **SUE von besonderem Interesse** | | | | | | | | | |
| Hyperglykämie | 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. |
| Periphere Neuropathie | 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. |
| Hautreaktionen | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |

Quelle: (9, 20, 37, 38, 45, 46, 53, 54, 61, 62, 68, 72)

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

a: Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

b: Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)

c: Geschlecht (männlich, weiblich)

d: Region (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: 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); 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.

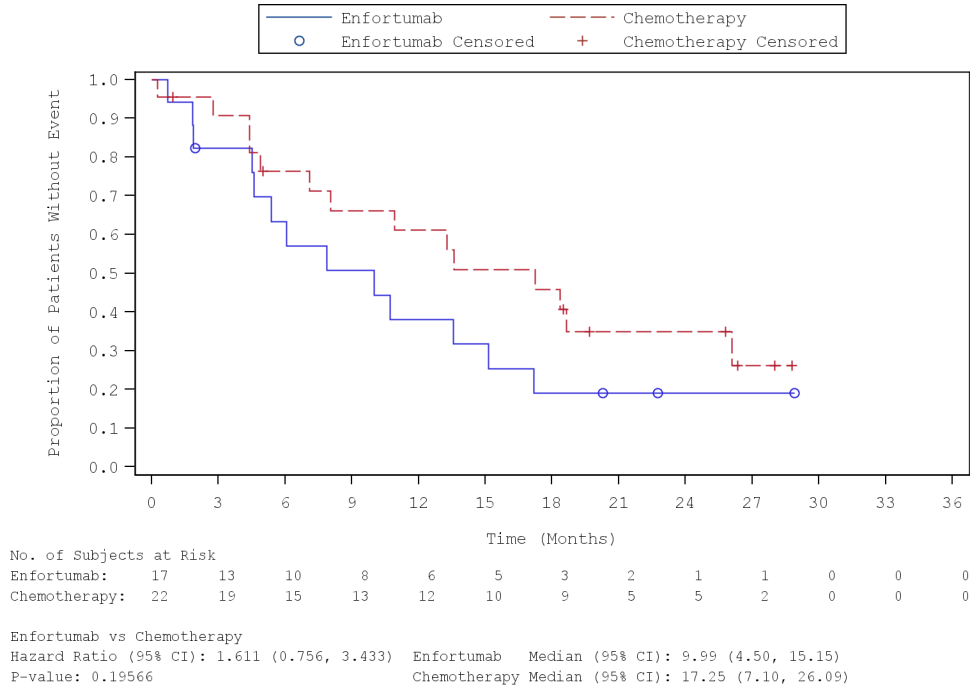
### 1.5.6.2 Subgruppenanalysen zur „Mortalität“ – RCT

#### 1.5.6.2.1 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – RCT

Tabelle 1-95: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Gesamtüberleben (OS)** | | | | | |
| ***Primäre Tumorlokalisation*** | | | | | |
| Oberer Trakt | 13/17 (76,5) | 9,99 [4,50; 15,15] | 14/22 (63,6) | 17,25 [7,10; 26,09] | 1,61 [0,76; 3,43] p = 0,1957 |
| Andere | 35/56 (62,5) | 12,91 [8,44; 19,09] | 46/56 (82,1) | 8,44 [6,67; 10,48] | 0,57 [0,37; 0,88] p = 0,0121 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0200** |

Quelle: (9)
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: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; OS: Gesamtüberleben.

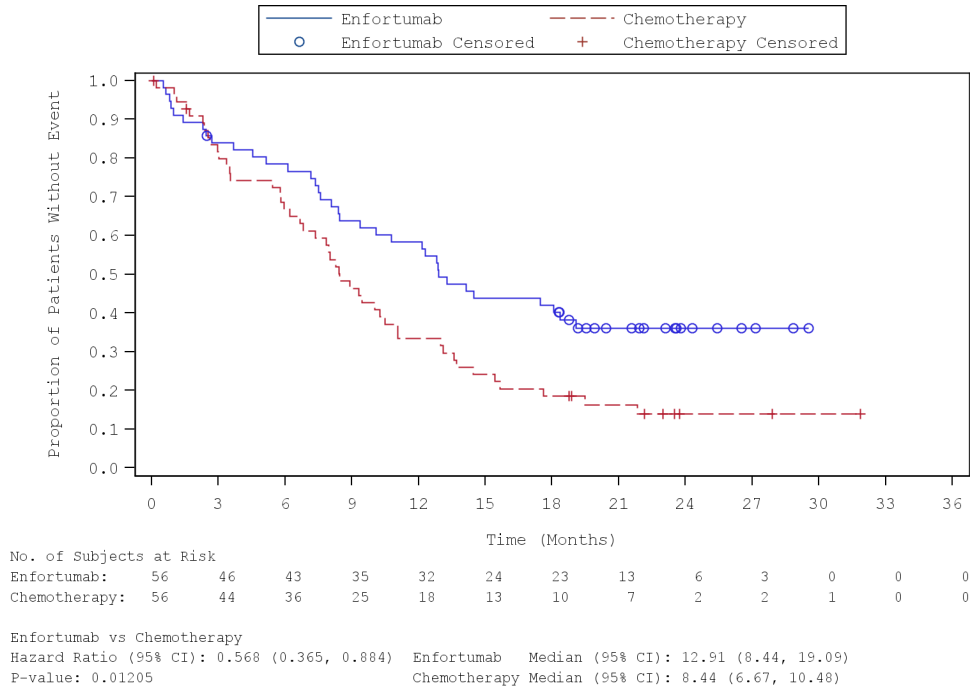



No. of Subjects at Risk

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Enfortumab: | 17 | 13 | 10 | 8 | 6 | 5 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Chemotherapy: | 22 | 19 | 15 | 13 | 12 | 10 | 9 | 5 | 5 | 2 | 0 | 0 | 0 |

Enfortumab vs Chemotherapy
Hazard Ratio (95% CI): 1.611 (0.756, 3.433) Enfortumab Median (95% CI): 9.99 (4.50, 15.15)
P-value: 0.19566 Chemotherapy Median (95% CI): 17.25 (7.10, 26.09)

Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisation (oberer Trakt)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (11)




No. of Subjects at Risk

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Enfortumab: | 56 | 46 | 43 | 35 | 32 | 24 | 23 | 13 | 6 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| Chemotherapy: | 56 | 44 | 36 | 25 | 18 | 13 | 10 | 7 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 |

Enfortumab vs Chemotherapy
Hazard Ratio (95% CI): 0.568 (0.365, 0.884) Enfortumab Median (95% CI): 12.91 (8.44, 19.09)
P-value: 0.01205 Chemotherapy Median (95% CI): 8.44 (6.67, 10.48)

Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisation (andere)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (11)

### 1.5.6.3 Subgruppenanalysen zur „Morbidität“ – RCT

#### 1.5.6.3.1 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 1 (PFS1)“ – RCT

Tabelle 1-96: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Progressionsfreies Überleben (PFS1)** | | | | | |
| ***Primäre Tumorlokalisation*** | | | | | |
| Oberer Trakt | 13/17 (76,5) | 5,29 [1,87; 7,29] | 11/22 (50,0) | 5,59 [3,65; n. e.] | 1,82 [0,81; 4,07] p = 0,1860 |
| Andere | 36/56 (64,3) | 5,55 [3,81; 6,57] | 43/56 (76,8) | 3,84 [3,35; 5,39] | 0,63 [0,40; 0,97] p = 0,0365 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0230** |

Quelle: (19)
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: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; PFS 1: Progressionsfreies Überleben 1.

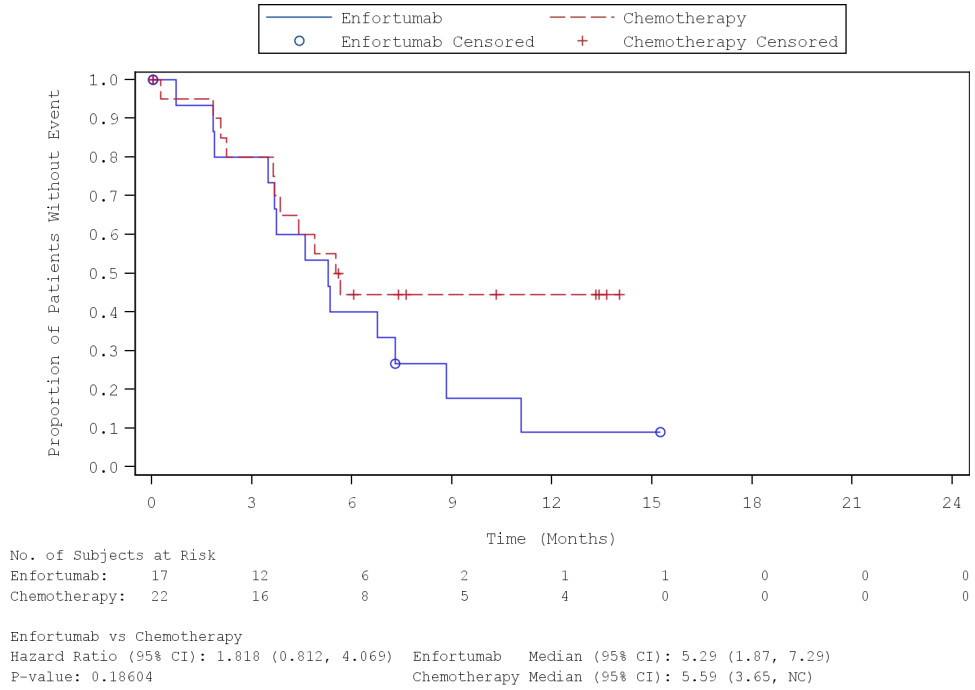



Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisation (oberer Trakt)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 1 (PFS1)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (21)

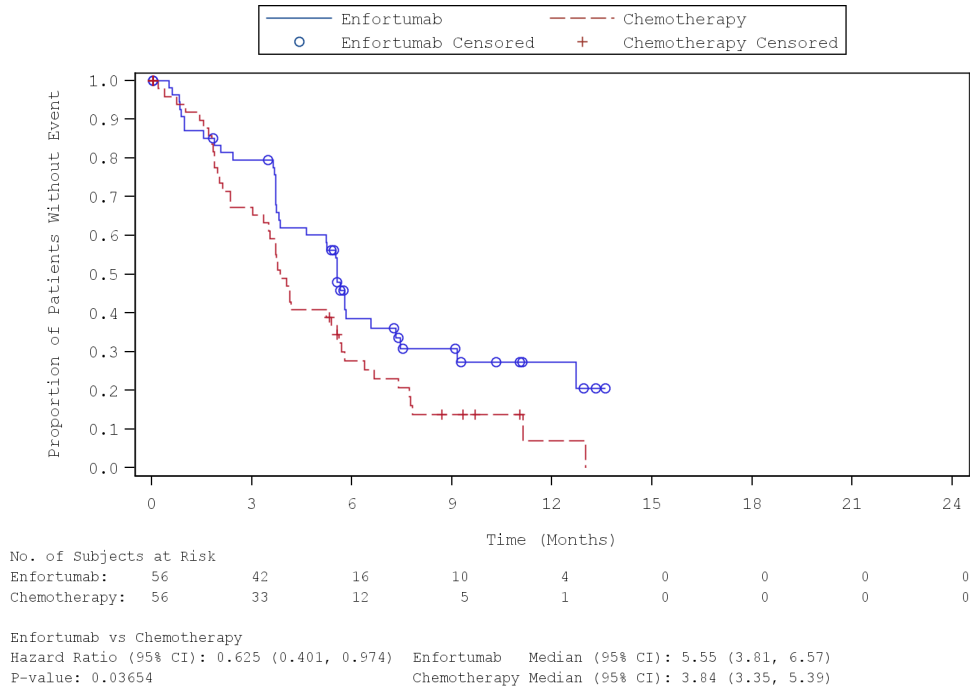



Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisation (andere)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 1 (PFS1)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (21)

Tabelle 1-97: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Progressionsfreies Überleben (PFS1)** | | | | | |
| ***Primäre Tumorlokalisation*** | | | | | |
| Oberer Trakt | 13/17 (76,5) | 5,29 [1,87; 7,29] | 13/22 (59,1) | 5,59 [3,65; n. e.] | 1,60 [0,74; 3,45] p = 0,2793 |
| Andere | 42/56 (75,0) | 5,55 [3,81; 7,33] | 46/56 (82,1) | 3,84 [3,35; 5,39] | 0,61 [0,40; 0,93] p = 0,0189 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0312** |

Quelle: (20)
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: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; PFS 1: Progressionsfreies Überleben 1.

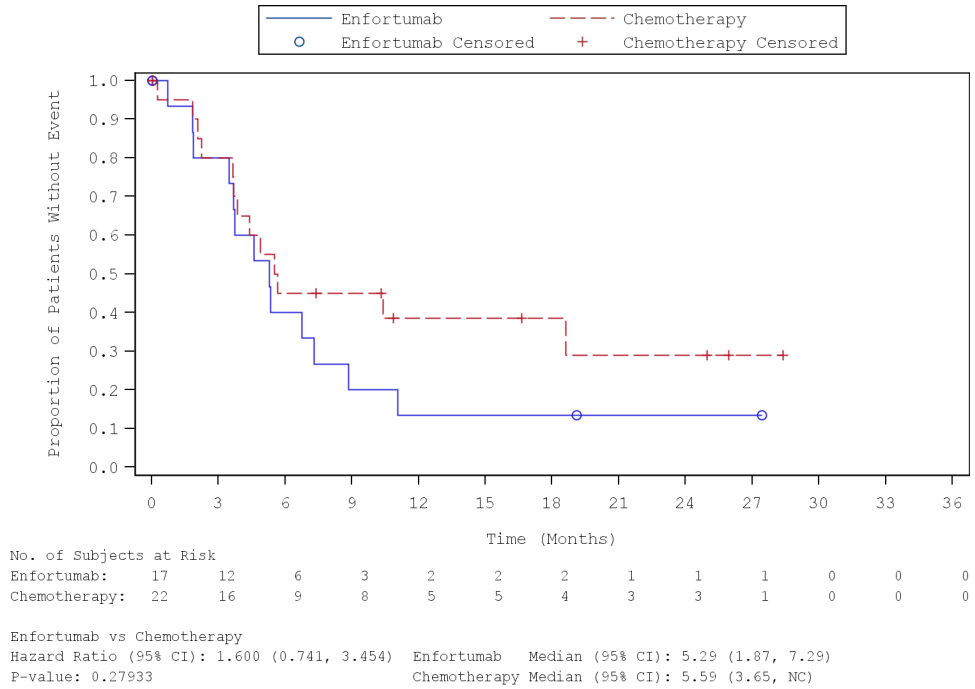



Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisation (oberer Trakt)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 1 (PFS1)“ (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (22)

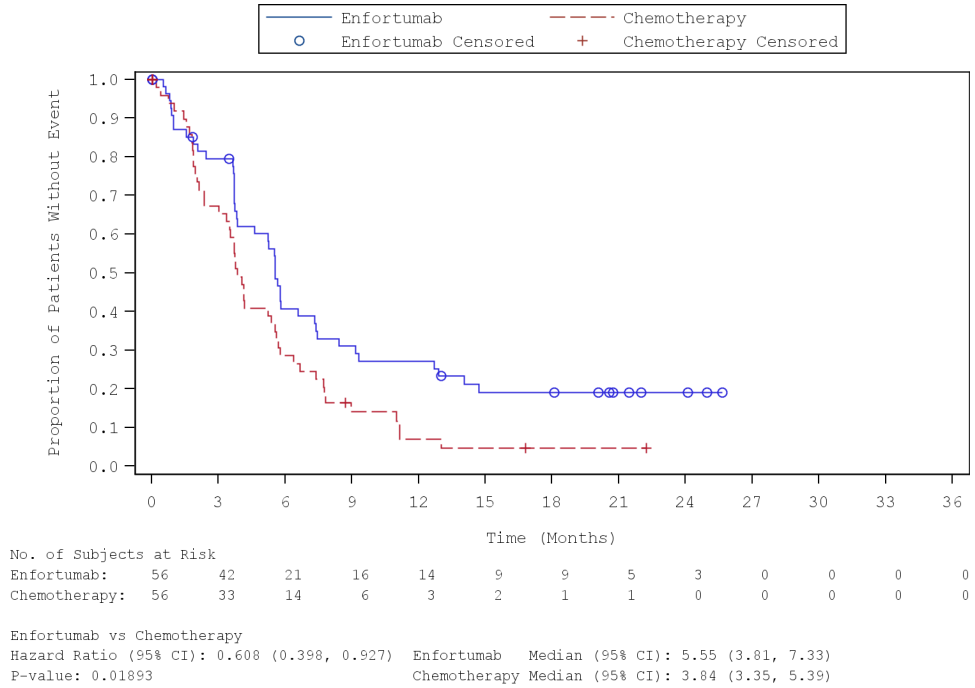



Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Primärer Tumorlokalisation (andere)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 1 (PFS1)“ (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (22)

#### 1.5.6.3.2 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 2 (PFS2)“ – RCT

Tabelle 1-98: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 1 (PFS1)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Progressionsfreies Überleben (PFS2)** | | | | | |
| ***Alter-1*** | | | | | |
| < 65 Jahre | 9/26 (34,6) | 14,13 [7,89; n. e.] | 14/23 (60,9) | 7,20 [3,55; 10,58] | 0,36 [0,16; 0,84] p = 0,0197 |
| ≥ 65 Jahre | 27/47 (57,4) | 7,69 [6,05; 9,66] | 30/55 (54,5) | 8,05 [6,21; 10,28] | 1,02 [0,61; 1,72] p = 0,9261 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0405** |
| | | | | | |
| ***Alter-2*** | | | | | |
| < 75 Jahre | 26/57 (45,6) | 9,66 [7,59; n. e.] | 34/57 (59,6) | 7,20 [4,40; 8,84] | 0,53 [0,31; 0,88] p = 0,0233 |
| ≥ 75 Jahre | 10/16 (62,5) | 7,49 [4,60; 9,92] | 10/21 (47,6) | 9,46 [6,54; n. e.] | 1,84 [0,76; 4,44] p = 0,0799 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0173** |
| | | | | | |

Quelle: (19)
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: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; PFS 2: Progressionsfreies Überleben 2.

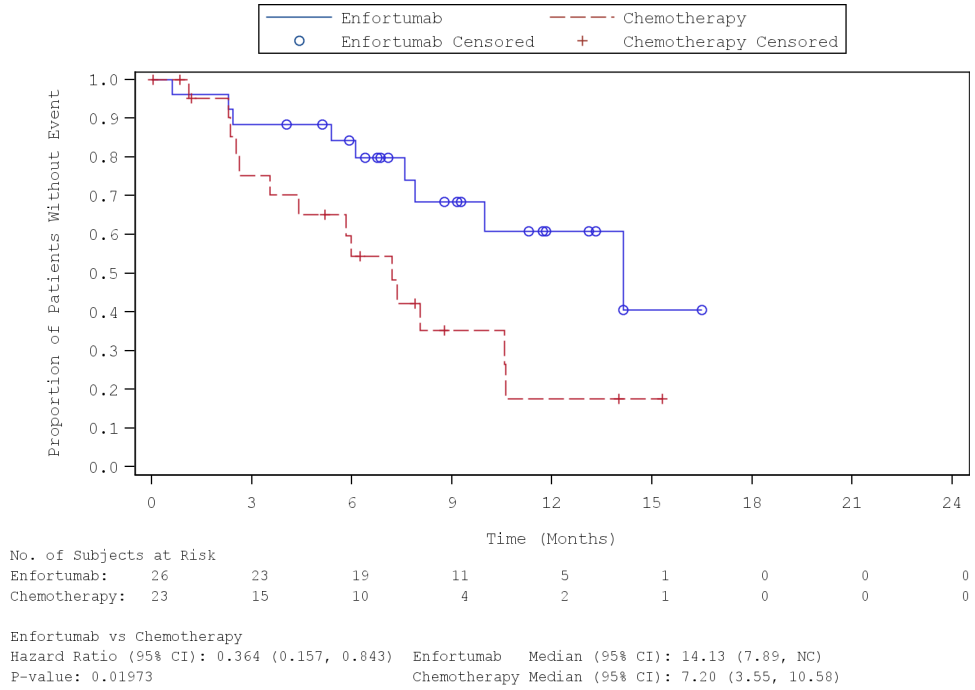



Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 2 (PFS2)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (21)

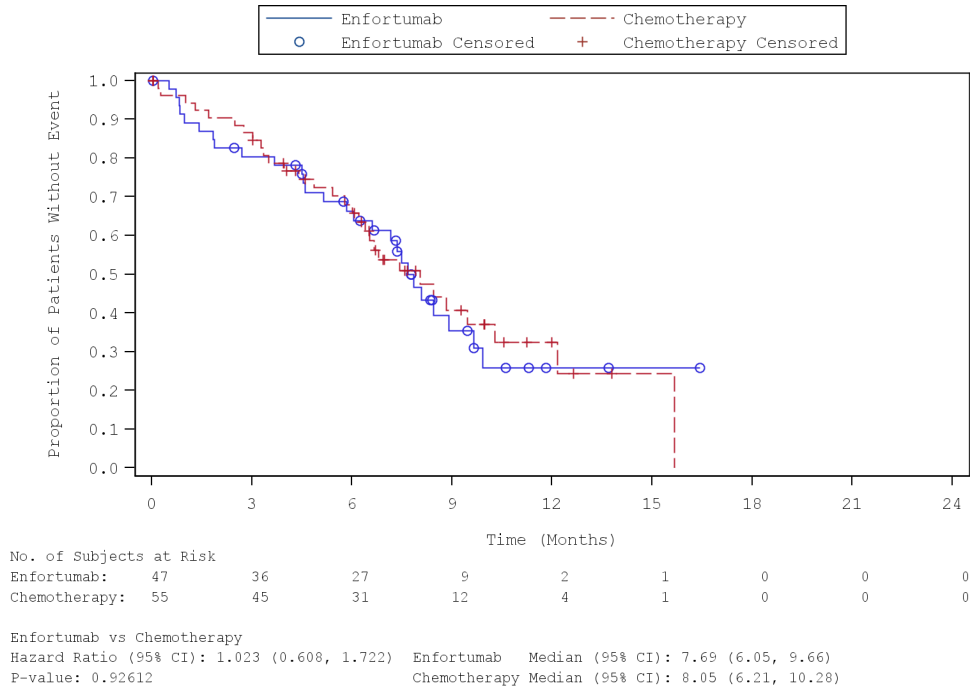



Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 2 (PFS2)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (21)

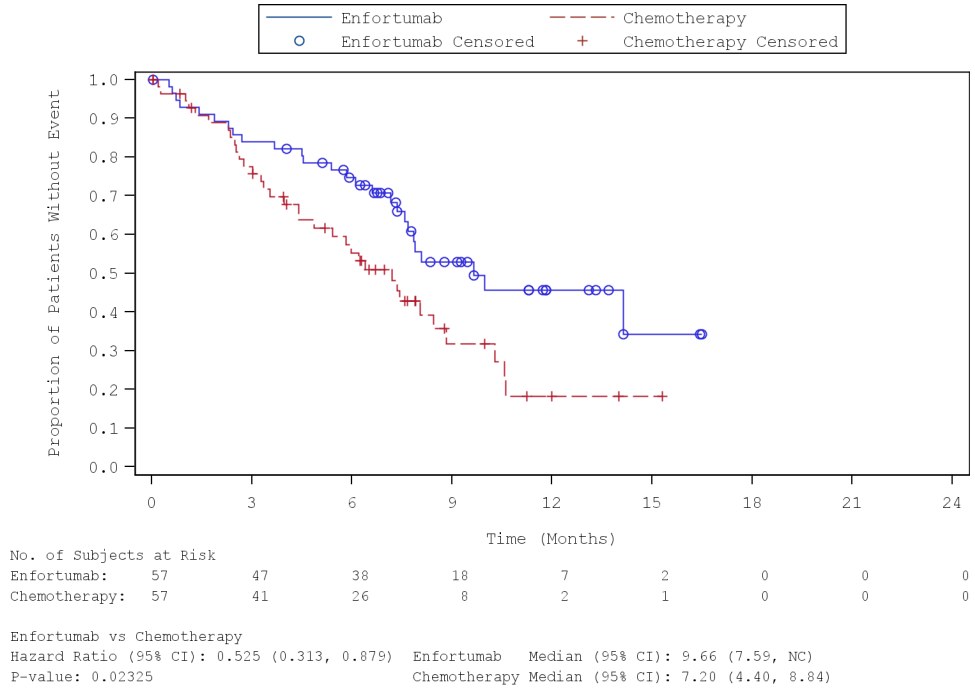



Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 2 (PFS2)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (21)

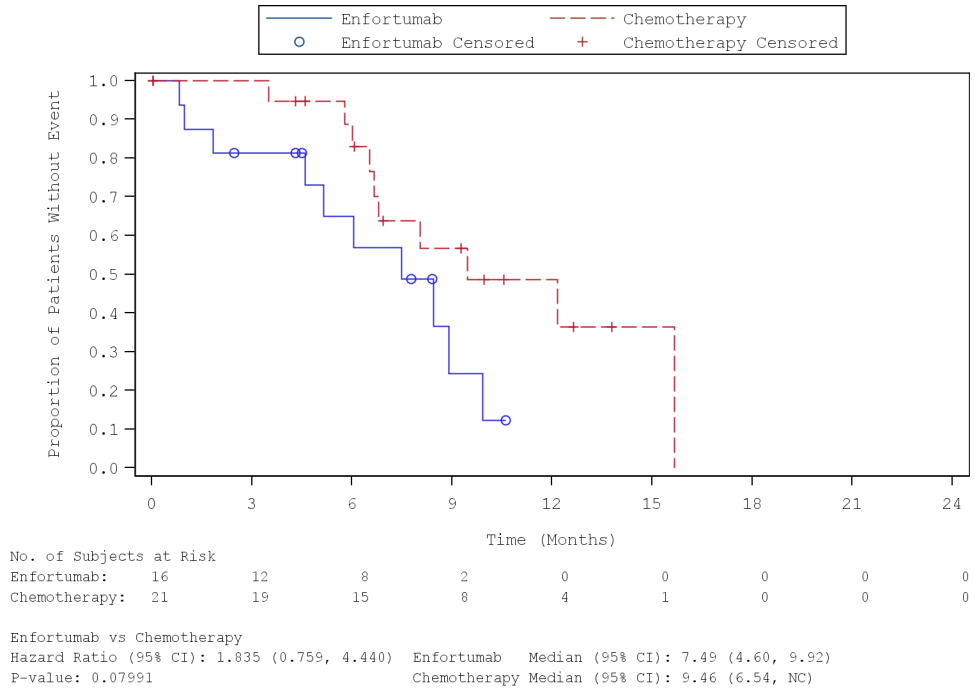



Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Progressionsfreien Überleben 2 (PFS2)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (21)

### 1.5.6.3.3 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Krankheitskontrollrate (DCR)“ – RCT

Tabelle 1-99: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Krankheitskontrollrate (DCR)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mRES; Dichotome Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie** | **Enfortumab Vedotin** | **Vinflunin** | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **n/N (%)** | **OR [95 %-KI] p-Wert[a]** | **RR [95 %-KI] p-Wert[a]** | **ARR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Krankheitskontrollrate (DCR)** | | | | | |
| ***Alter-1*** | | | | | |
| < 65 Jahre | 20/25 (80,0) | 10/22 (45,5) | 4,80 [1,32; 17,44] p = 0,0172 | 1,76 [1,07; 2,90] p = 0,0261 | 0,35 [0,09; 0,61] p = 0,0094 |
| ≥ 65 Jahre | 31/45 (68,9) | 37/53 (69,8) | 0,96 [0,41; 2,27] p = 0,9214 | 0,99 [0,76; 1,29] p = 0,9215 | -0,01 [-0,19; 0,17] p = 0,9214 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,03001** |
| | | | | | |
| ***Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien*** | | | | | |
| 1–2 Linien | 48/64 (75,0) | 40/67 (59,7) | 2,03 [0,96; 4,28] p = 0,0642 | 1,26 [0,99; 1,60] p = 0,0650 | 0,15 [-0,01; 0,31] p = 0,0582 |
| ≥ 3 Linien | 3/6 (50,0) | 7/8 (87,5) | 0,14 [0,01; 2,00] p = 0,1480 | 0,57 [0,25; 1,33] p = 0,1927 | -0,38 [-0,84; 0,09] p = 0,1109 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0384** |

Quelle: (19)
1. Datenschnitt: 15.07.2020
a: Adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren (Region, Lebermetastasen und ECOG PS)
b: Die Subgruppenanalyse beinhaltete eine Adjustierung für die Subgruppe und die Interkation aus Behandlung*Subgruppe
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; DCR: Krankheitskontrollrate; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; OR: *Odds Ratio*.

### 1.5.6.3.4 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT

#### 1.5.6.3.4.1 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Fatigue“ – RCT

Tabelle 1-100: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| ***Alter-2*** | | | | | |
| < 75 Jahre | 31/57 (54,4) | 0,99 [0,62; 5,42] | 32/57 (56,1) | 0,72 [0,36; 0,99] | 0,66 [0,40; 1,09] p = 0,1170 |
| ≥ 75 Jahre | 12/16 (75,0) | 0,30 [0,26; 0,69] | 12/21 (57,1) | 1,18 [0,30; 2,33] | 3,05 [1,34; 6,92] p = 0,0168 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0020** |

Quelle: (23)

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: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse

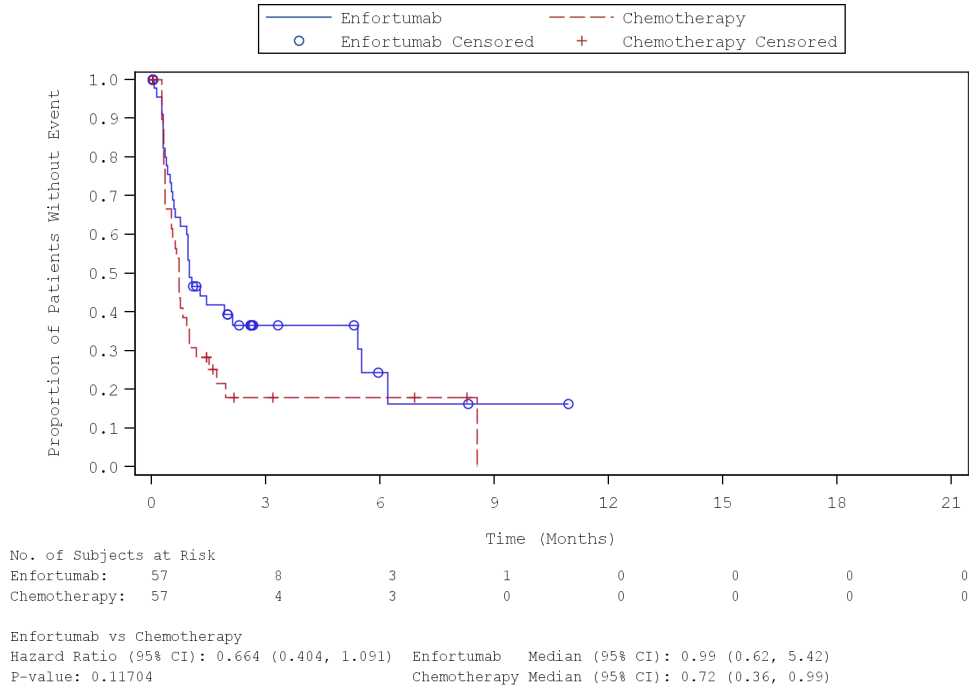



Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

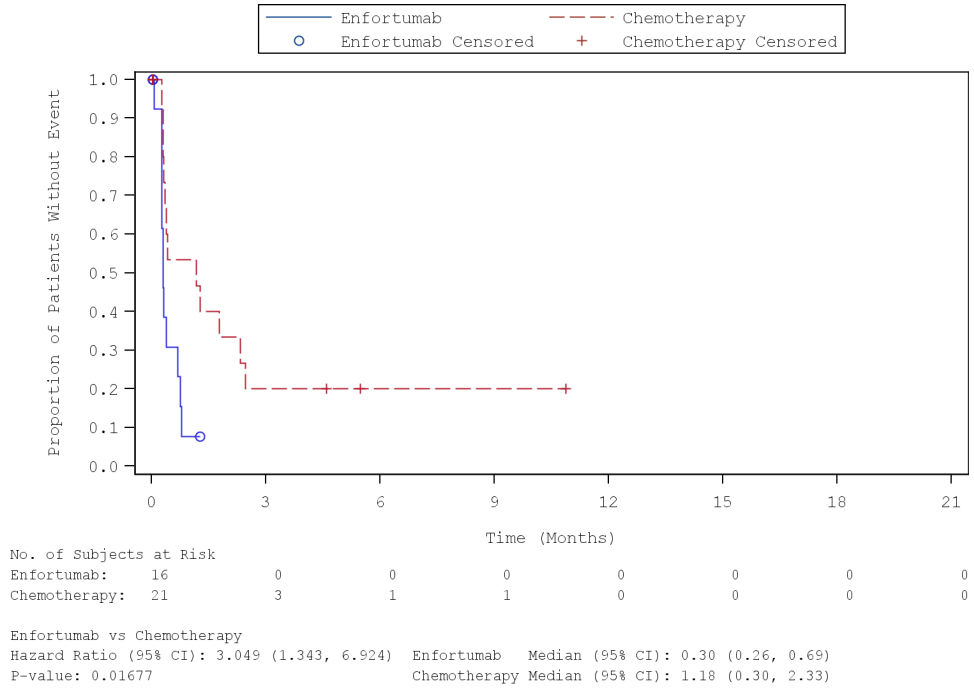



Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

Tabelle 1-101: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Fatigue“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie** | **Enfortumab Vedotin** | | | **Vinflunin** | | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N[a]** | ***Baseline* Mittelwert (SD)** | **Delta LS-*Mean* (SE)** | **N[a]** | ***Baseline* Mittelwert (SD)** | **Delta LS-*Mean* (SE)** | **LS-MD (95 %-KI) p-Wert** | **Hedges' g (95 %-KI)** |
| **Fatigue** | | | | | | | | |
| ***Alter-2*** | | | | | | | | |
| < 75 Jahre | 39 | 34,47 (29,04) | 2,80 (2,51) | 34 | 44,12 (28,09) | 12,79 (2,73) | -9,99 [-17,33; -2,66] p = 0,0080 | -0,45 [-0,91; 0,01] |
| ≥ 75 Jahre | 13 | 29,91 (26,60) | 16,59 (4,42) | 13 | 29,06 (32,25) | 18,70 (4,20) | -2,11 [-14,20; 9,97] p = 0,7298 | -0,08 [-0,83; 0,66] |
| **Interaktions-p-Wert** | | | | | | | **p = 0,0393** | – |

Quelle: (27)

Abkürzungen: LS-MD: *Least Square-Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler (*standard error*).

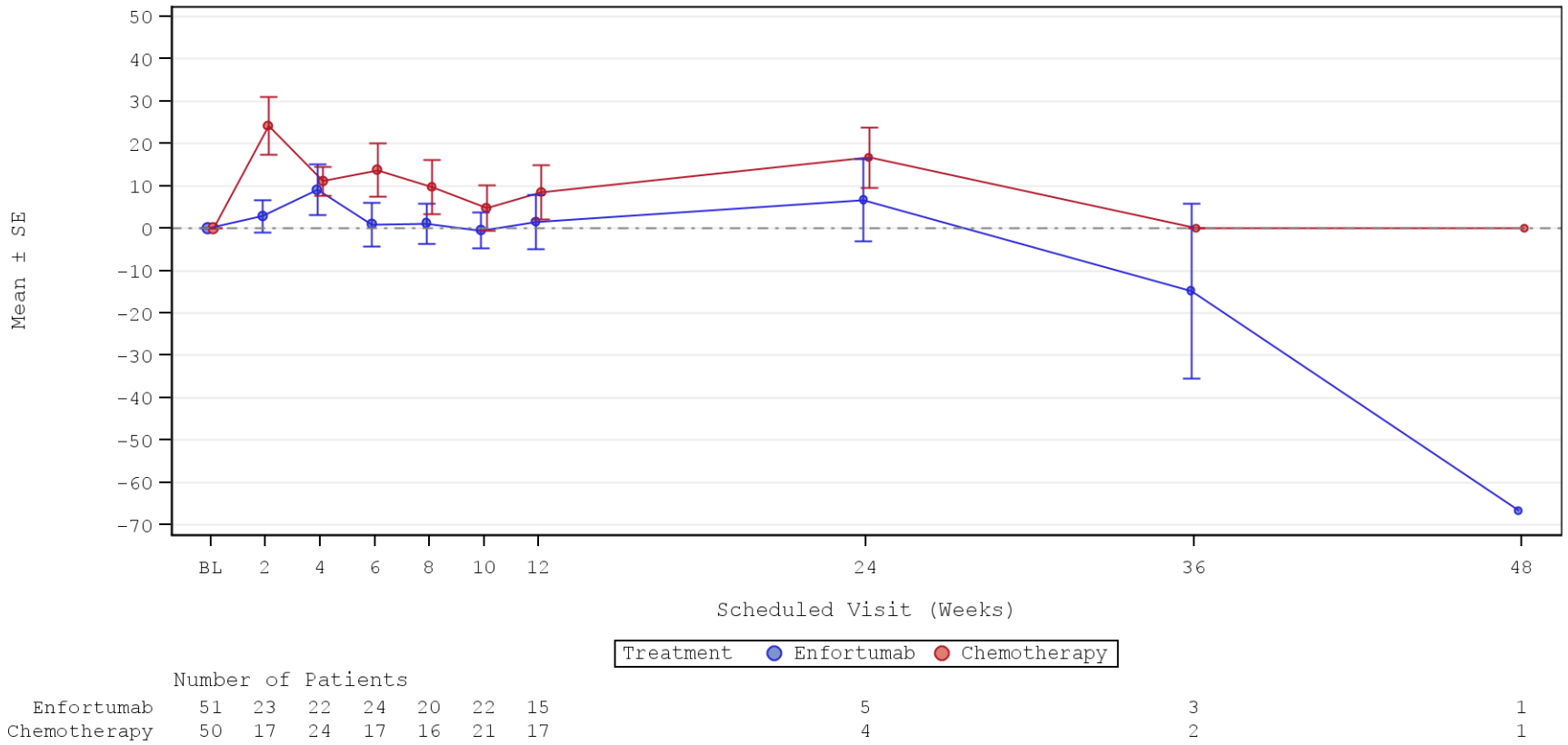



Abbildung 117: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Alter 2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Fatigue“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

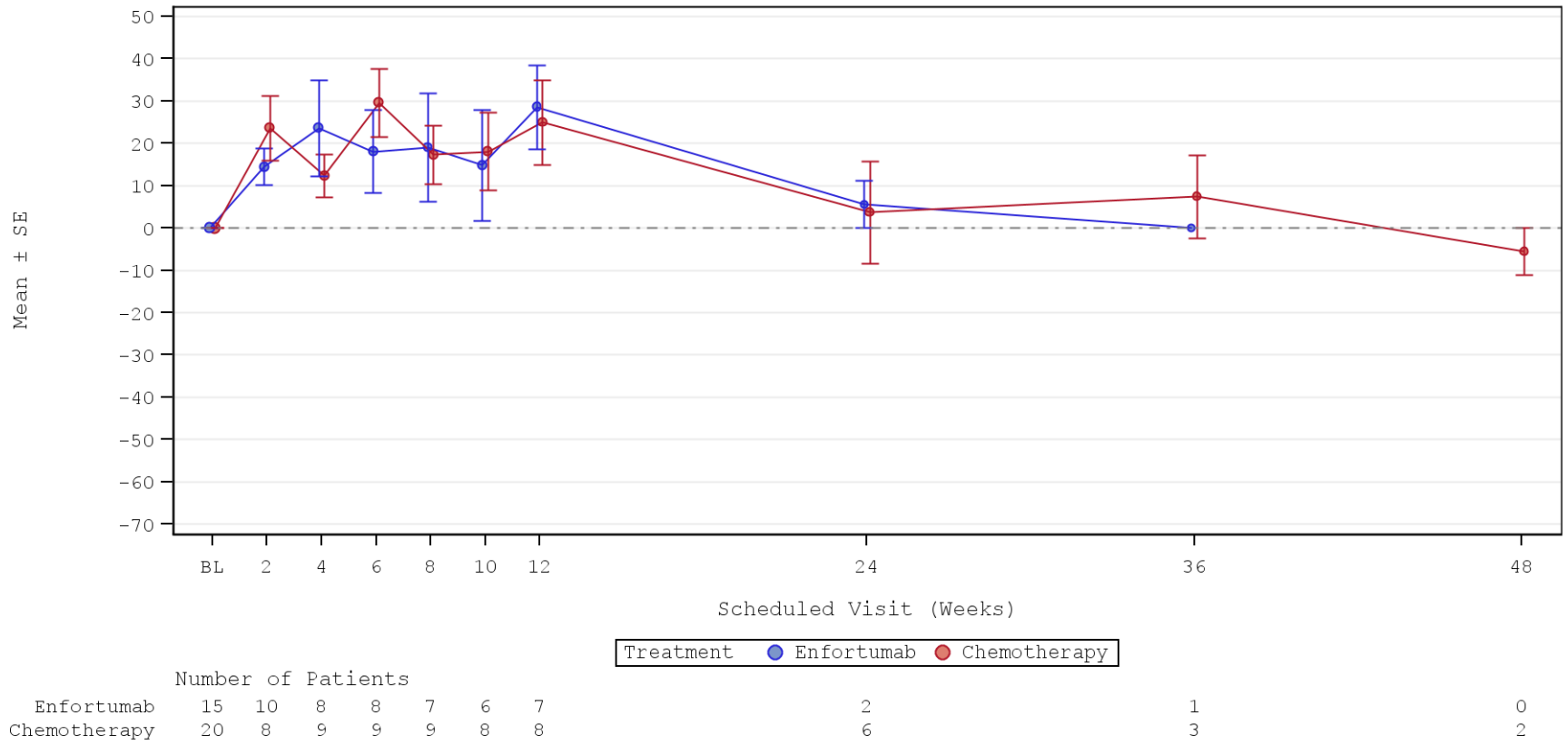



Abbildung 118: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Alter 2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Fatigue“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

### 1.5.6.3.4.2 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schmerz“ – RCT

Tabelle 1-102: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schmerz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie** | **Enfortumab Vedotin** | | | **Vinflunin** | | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N[a]** | ***Baseline* Mittelwert (SD)** | **Delta LS-*Mean* (SE)** | **N[a]** | ***Baseline* Mittelwert (SD)** | **Delta LS-*Mean* (SE)** | **LS-MD (95 %-KI) p-Wert** | **Hedges' g (95 %-KI)** |
| **Schmerz** | | | | | | | | |
| ***ECOG PS*** | | | | | | | | |
| 0 | 20 | 28,33 (24,24) | -3,11 (2,94) | 15 | 27,78 (29,32) | 1,90 (3,42) | -5,01 [-13,93; 3,92] p = 0,2690 | -0,25 [-0,90; 0,41] |
| 1 | 32 | 46,88 (29,77) | -10,88 (2,47) | 32 | 34,90 (30,04) | 9,23 (2,44) | -20,11 [-26,98; -13,24] p < 0,0001 | -0,91 [-1,42; -0,40] |
| **Interaktions-p-Wert** | | | | | | | **p = 0,0220** | – |

Quelle: (27)

Abkürzungen: LS-MD: *Least Square-Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler (*standard error*).

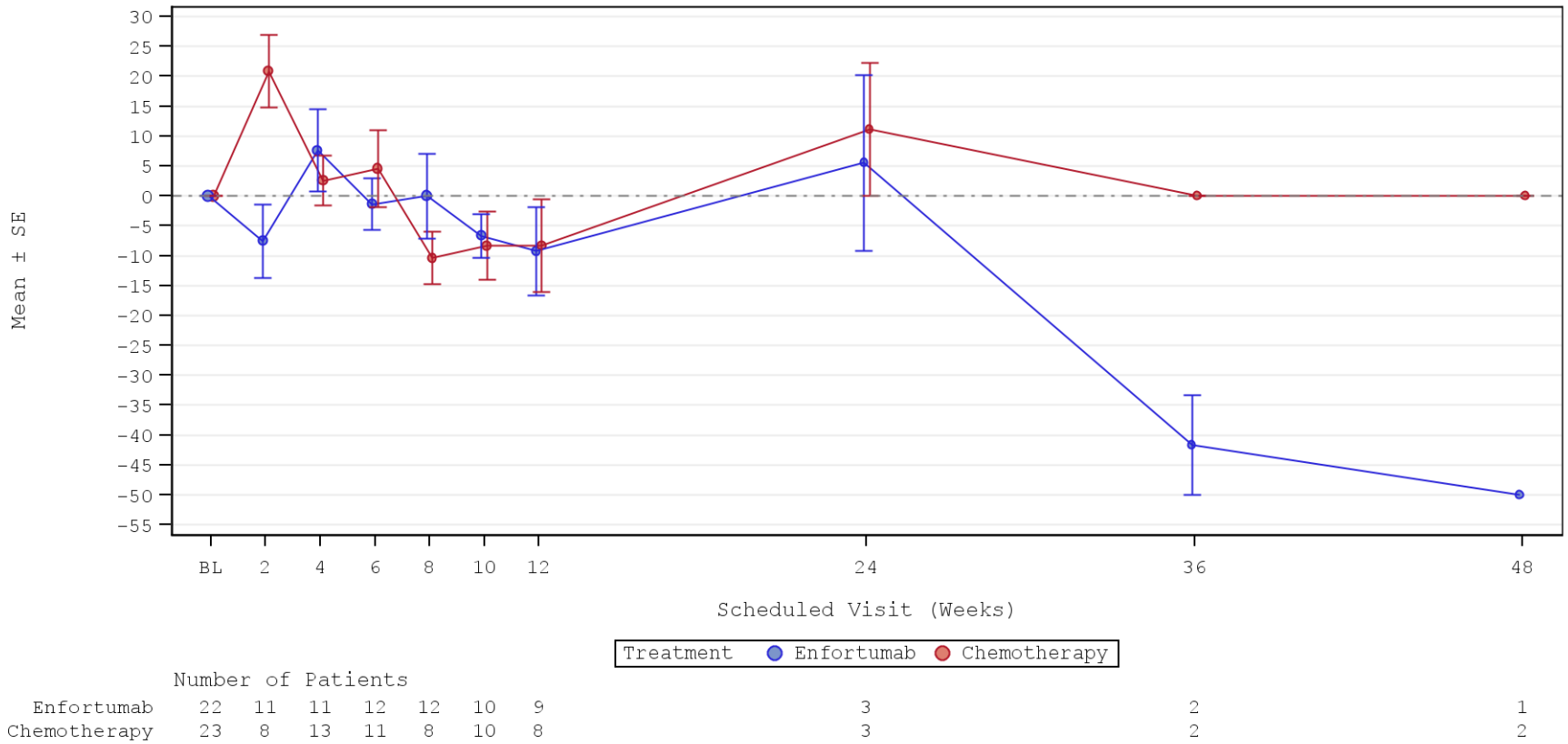



Abbildung 119: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „Schmerz“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

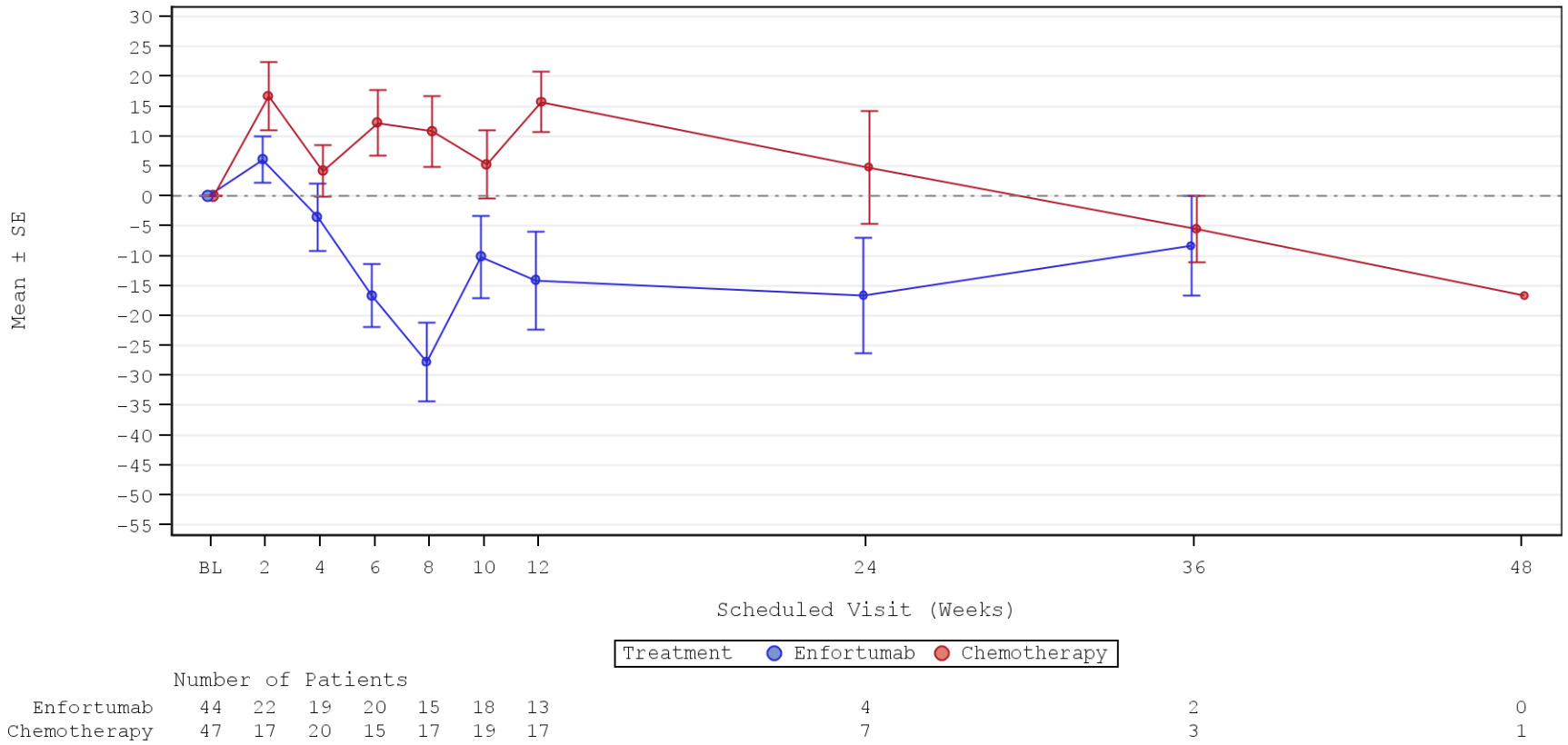



Abbildung 120: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „Schmerz“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

#### 1.5.6.3.4.3 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Atemnot“ für die Studienpopulation – RCT

Tabelle 1-103: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Atemnot (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Atemnot (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| ***Alter-2*** | | | | | |
| < 75 Jahre | 14/57 (24,6) | n. e. [n. e.; n. e.] | 26/57 (45,6) | 1,02 [0,59; 3,19] | 0,37 [0,19; 0,71] p = 0,0020 |
| ≥ 75 Jahre | 6/16 (37,5) | 1,64 [0,39; n. e.] | 8/21 (38,1) | 2,46 [0,92; n. e.] | 1,40 [0,46; 3,88] p = 0,4978 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0433** |

Quelle: (23)

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: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.

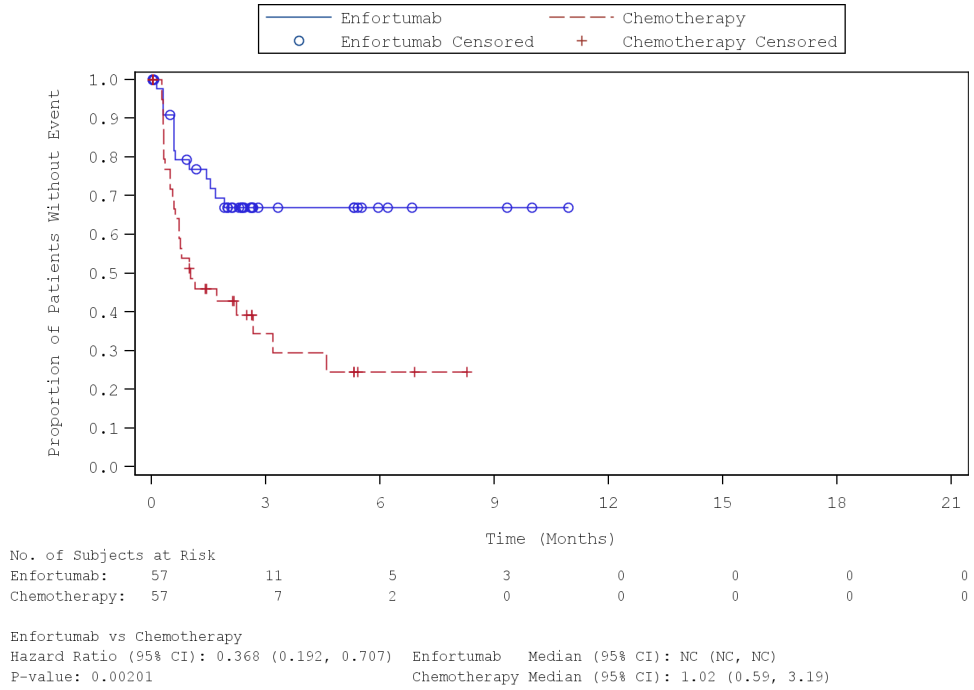



Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Atemnot (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

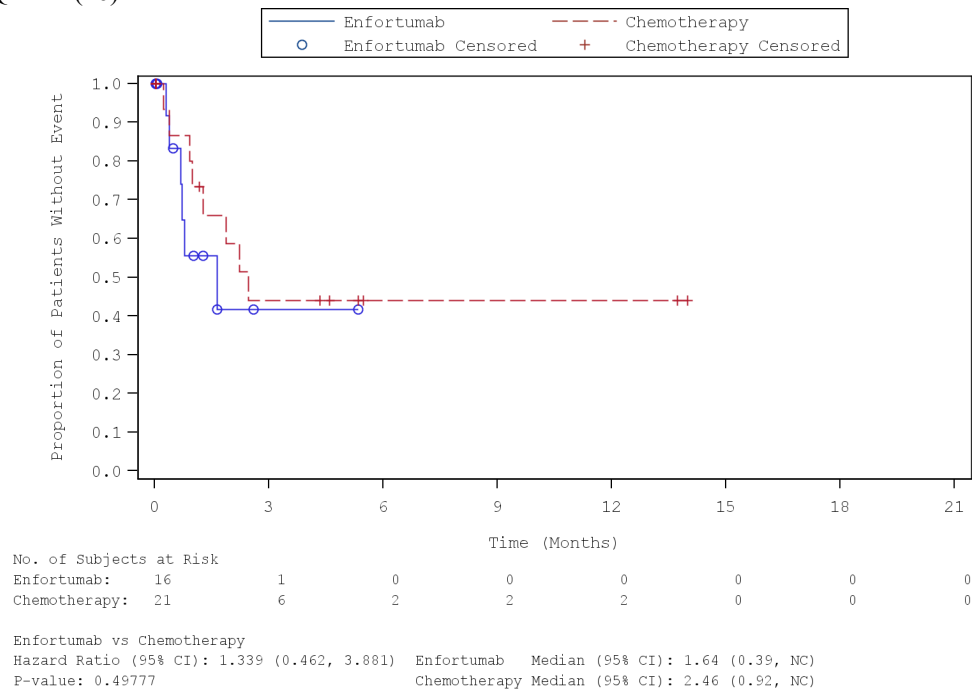



Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Atemnot (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

Tabelle 1-104: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Atemnot“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie** | **Enfortumab Vedotin** | | | **Vinflunin** | | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N[a]** | ***Baseline* Mittelwert (SD)** | **Delta LS-*Mean* (SE)** | **N[a]** | ***Baseline* Mittelwert (SD)** | **Delta LS-*Mean* (SE)** | **LS-MD (95 %-KI) p-Wert** | **Hedges' g (95 %-KI)** |
| **Atemnot** | | | | | | | | |
| ***Alter-2*** | | | | | | | | |
| < 75 Jahre | 39 | 11,97 (19,48) | 1,89 (2,59) | 34 | 27,45 (30,12) | 8,75 (2,81) | -6,86 [-14,43; 0,70] p = 0,0751 | -0,29 [-0,75; 0,16] |
| ≥ 75 Jahre | 13 | 15,38 (22,01) | 12,49 (4,56) | 13 | 7,69 (19,97) | 6,89 (4,34) | 5,59 [-6,87; 18,05] p = 0,3760 | 0,23 [-0,52; 0,97] |
| **Interaktions-p-Wert** | | | | | | | **p = 0,0078** | – |

Quelle: (27)

Abkürzungen: LS-MD: *Least Square-Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler (*standard error*).

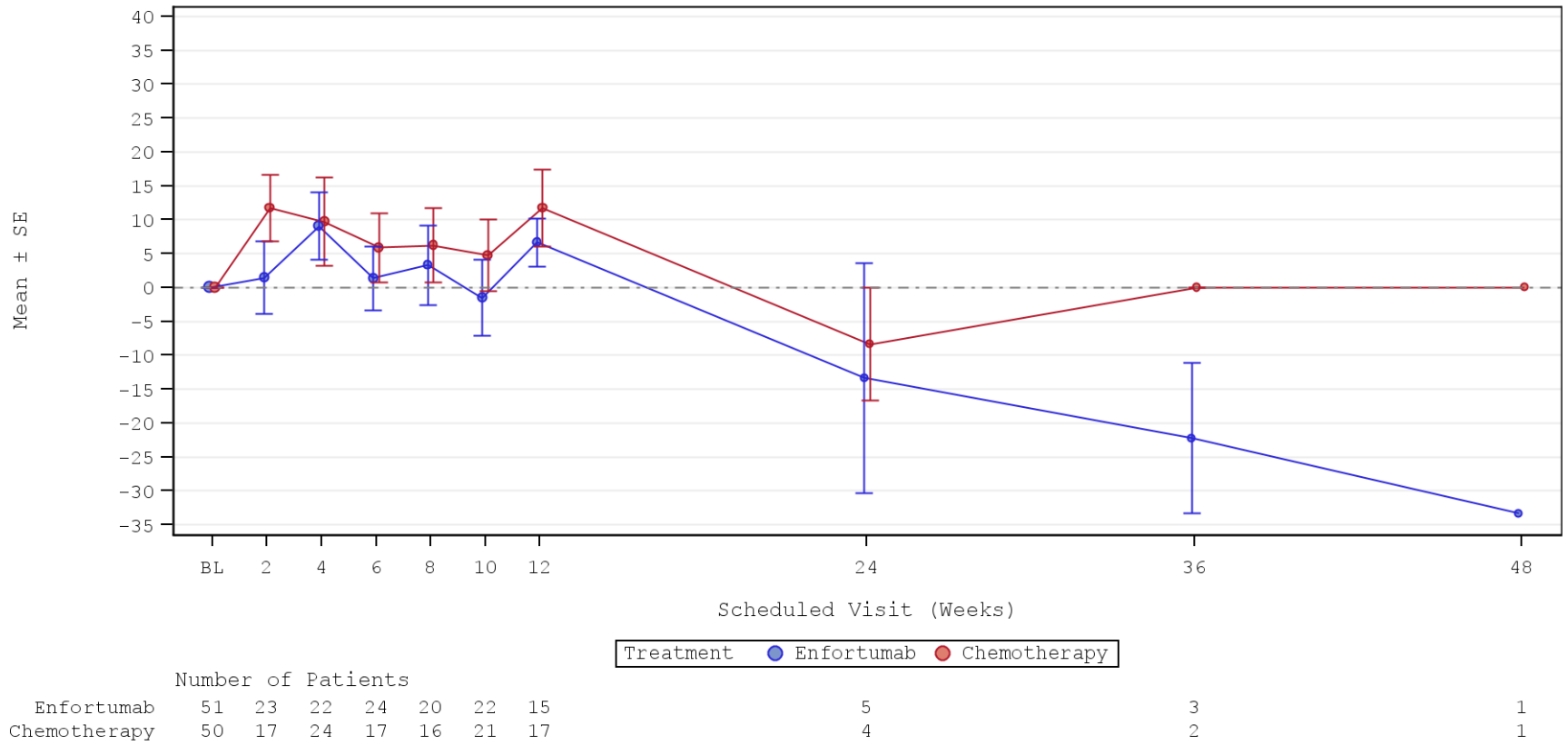



Abbildung 123: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Atemnot“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

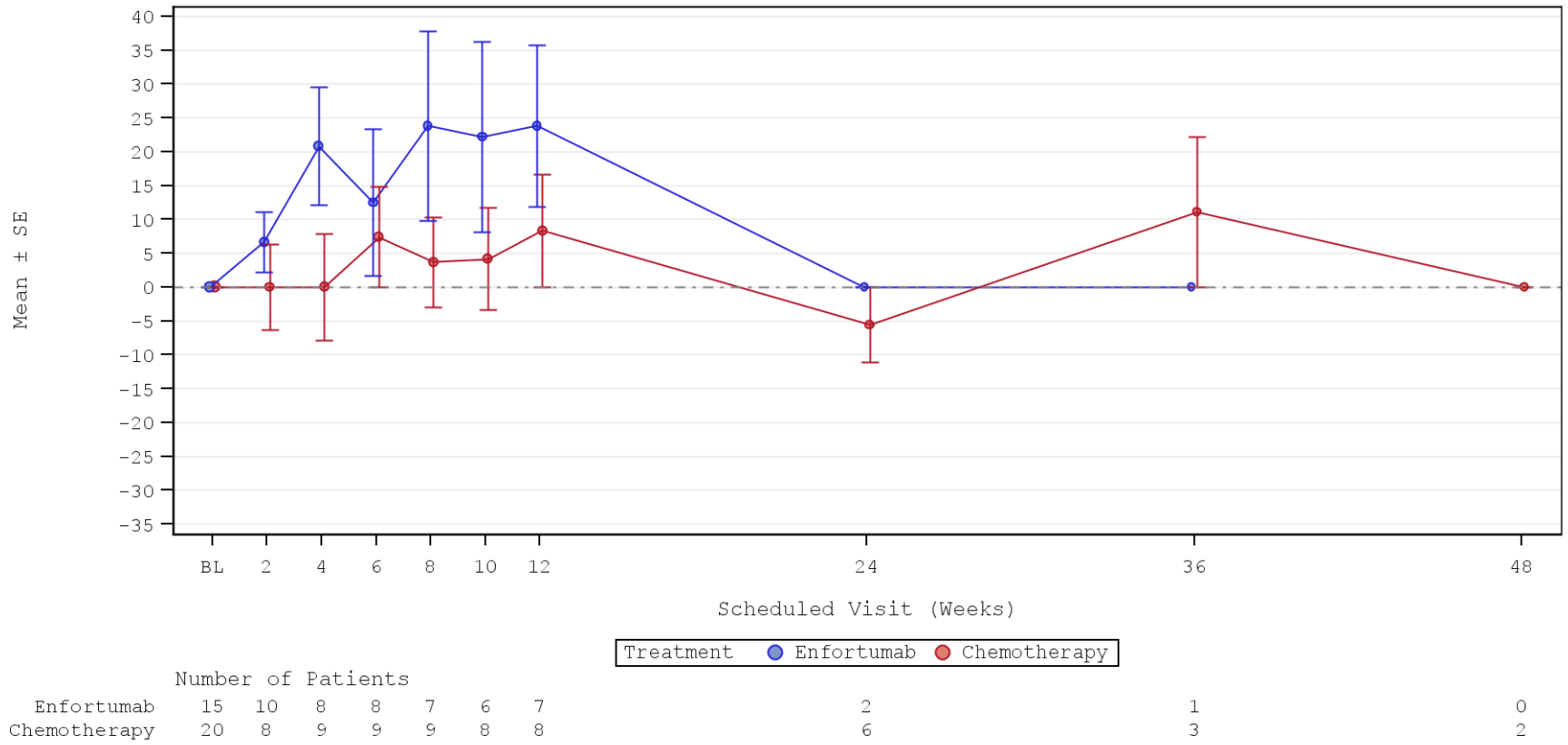



Abbildung 124: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Atemnot“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

#### 1.5.6.3.4.4 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit“ für die Studienpopulation – RCT

Tabelle 1-105: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| ***Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung*** | | | | | |
| Responder | 10/15 (66,7) | 1,05 [0,30; 2,14] | 6/15 (40,0) | 1,94 [0,33; n. e.] | 1,78 [0,64; 4,92] p = 0,2218 |
| Non-Responder | 18/53 (34,0) | 6,83 [1,28; n. e.] | 25/58 (43,1) | 0,99 [0,39; 1,77] | 0,50 [0,27; 0,92] p = 0,0249 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0361** |

Quelle: (23)

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: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.

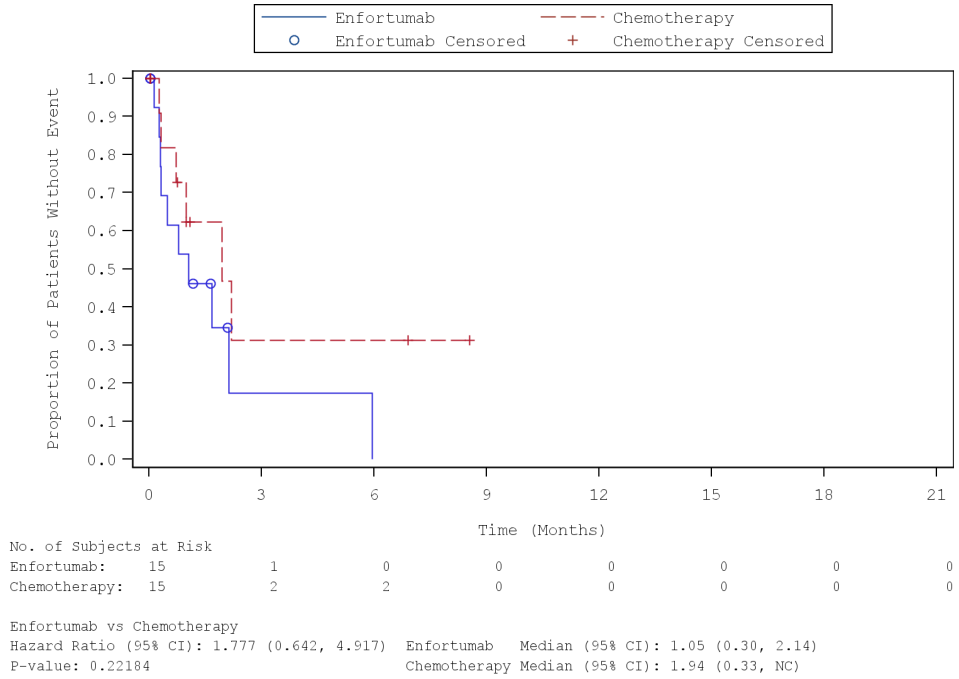



Abbildung 125: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

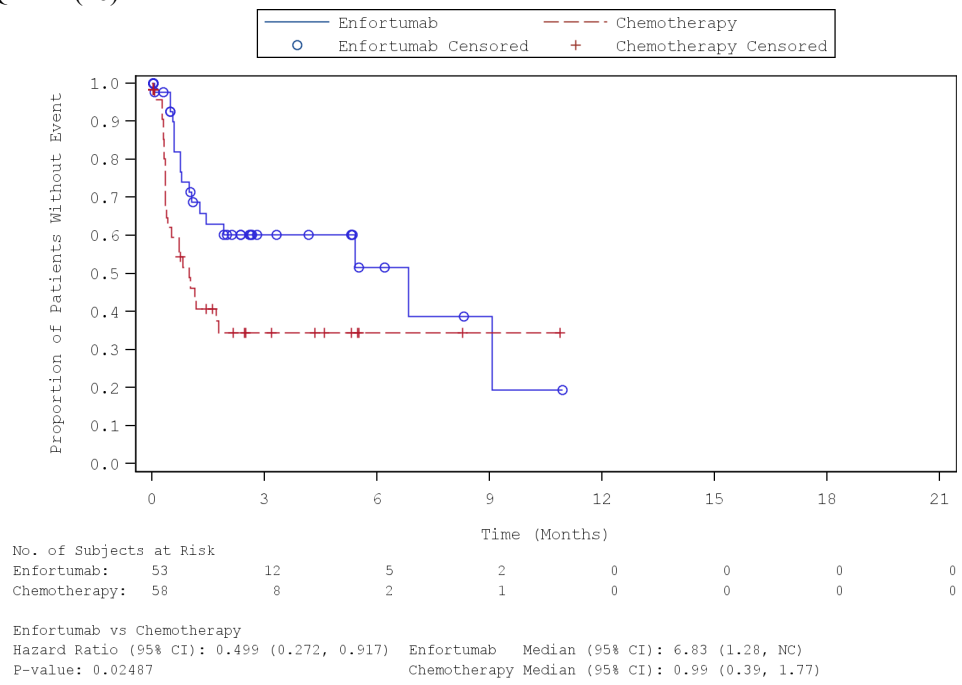



Abbildung 126: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

Tabelle 1-106: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie** | **Enfortumab Vedotin** | | | **Vinflunin** | | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N[a]** | ***Baseline* Mittelwert (SD)** | **Delta LS-*Mean* (SE)** | **N[a]** | ***Baseline* Mittelwert (SD)** | **Delta LS-*Mean* (SE)** | **LS-MD (95 %-KI) p-Wert** | **Hedges' g (95 %-KI)** |
| **Schlaflosigkeit** | | | | | | | | |
| ***Alter-2*** | | | | | | | | |
| < 75 Jahre | 39 | 23,93 (25,30) | -0,81 (2,36) | 34 | 27,45 (30,12) | 9,93 (2,58) | -10,74 [-17,65; -3,83] p = 0,0026 | -0,45 [-0,91; 0,01] |
| ≥ 75 Jahre | 13 | 28,21 (35,61) | 9,29 (4,17) | 13 | 23,08 (31,58) | 9,32 (3,94) | -0,02 [-11,37; 11,33] p = 0,9968 | -0,00 [-0,75; 0,74] |
| **Interaktions-p-Wert** | | | | | | | **p = 0,0122** | – |
| | | | | | | | | |
| ***Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung*** | | | | | | | | |
| Responder | 11 | 24,24 (26,21) | 17,36 (4,44) | 8 | 37,50 (33,03) | 4,50 (5,05) | 12,87 [-0,42; 26,15] p = 0,0576 | 0,48 [-0,40; 1,37] |
| Non-Responder | 38 | 25,44 (29,44) | -1,18 (2,30) | 35 | 25,71 (30,34) | 9,99 (2,42) | -11,17 [-17,76; -4,57] p = 0,0011 | -0,48 [-0,94; -0,02] |
| **Interaktions-p-Wert** | | | | | | | **p = 0,0285** | – |

Quelle: (27)

Abkürzungen: LS-MD: *Least Square-Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler (*standard error*).

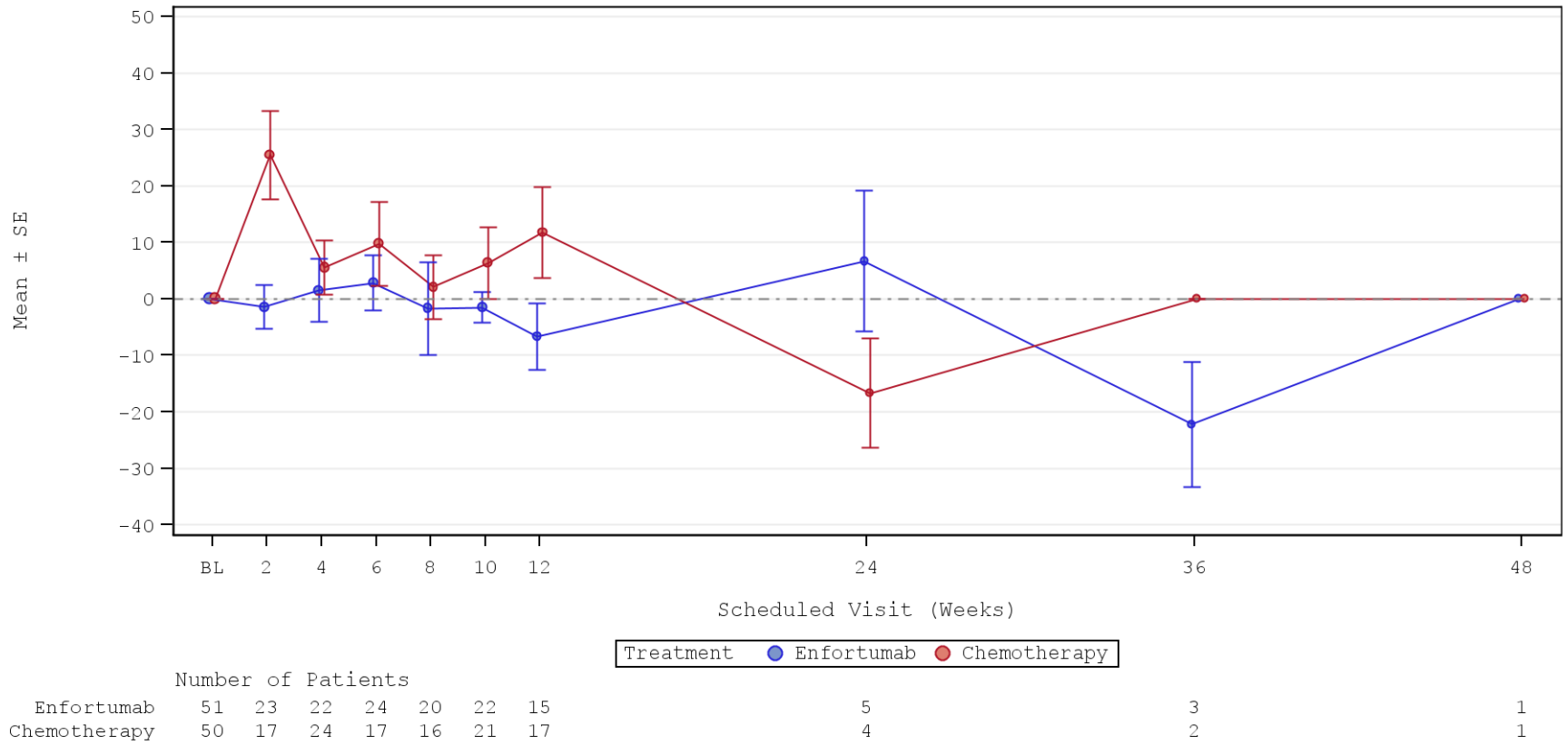



Abbildung 127: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

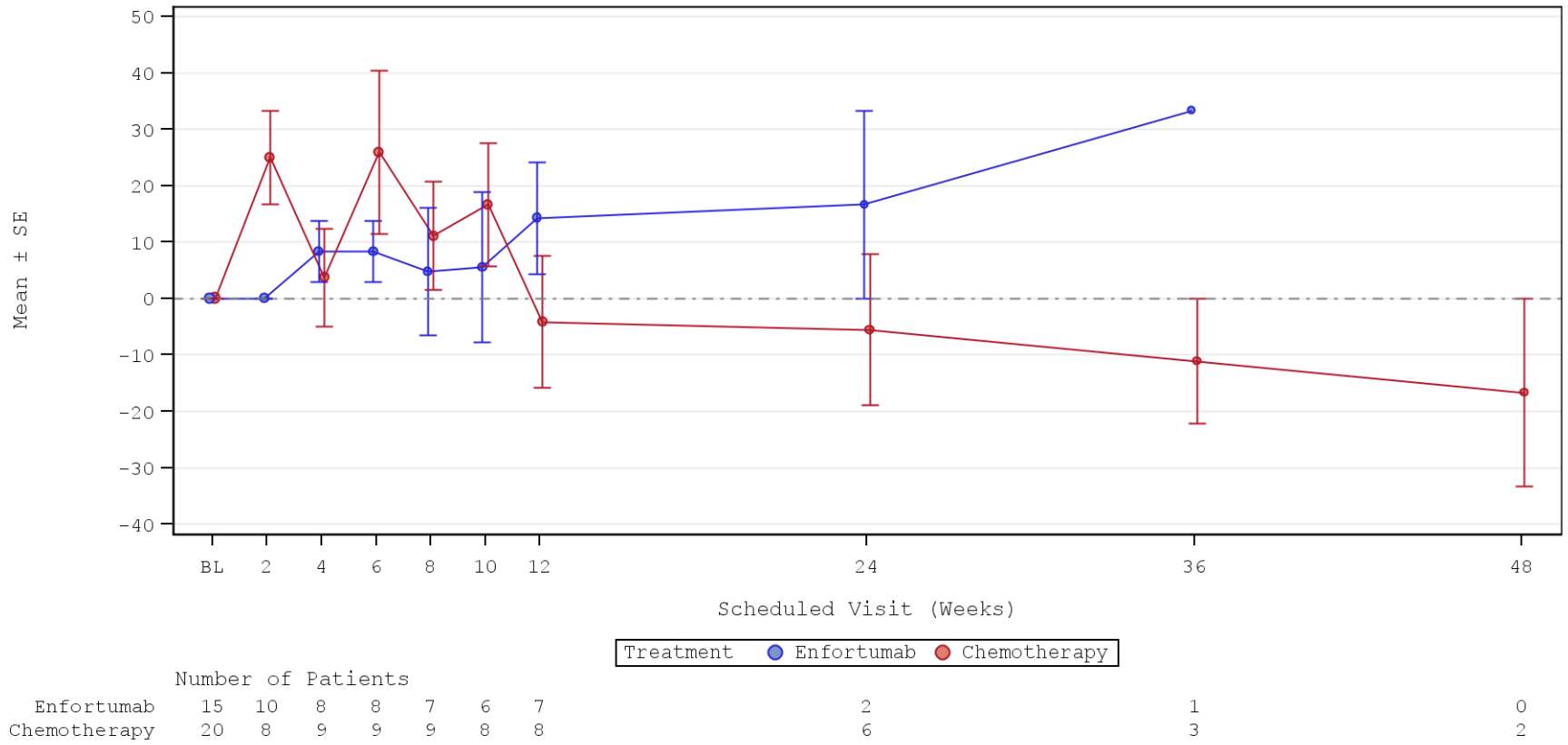



Abbildung 128: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

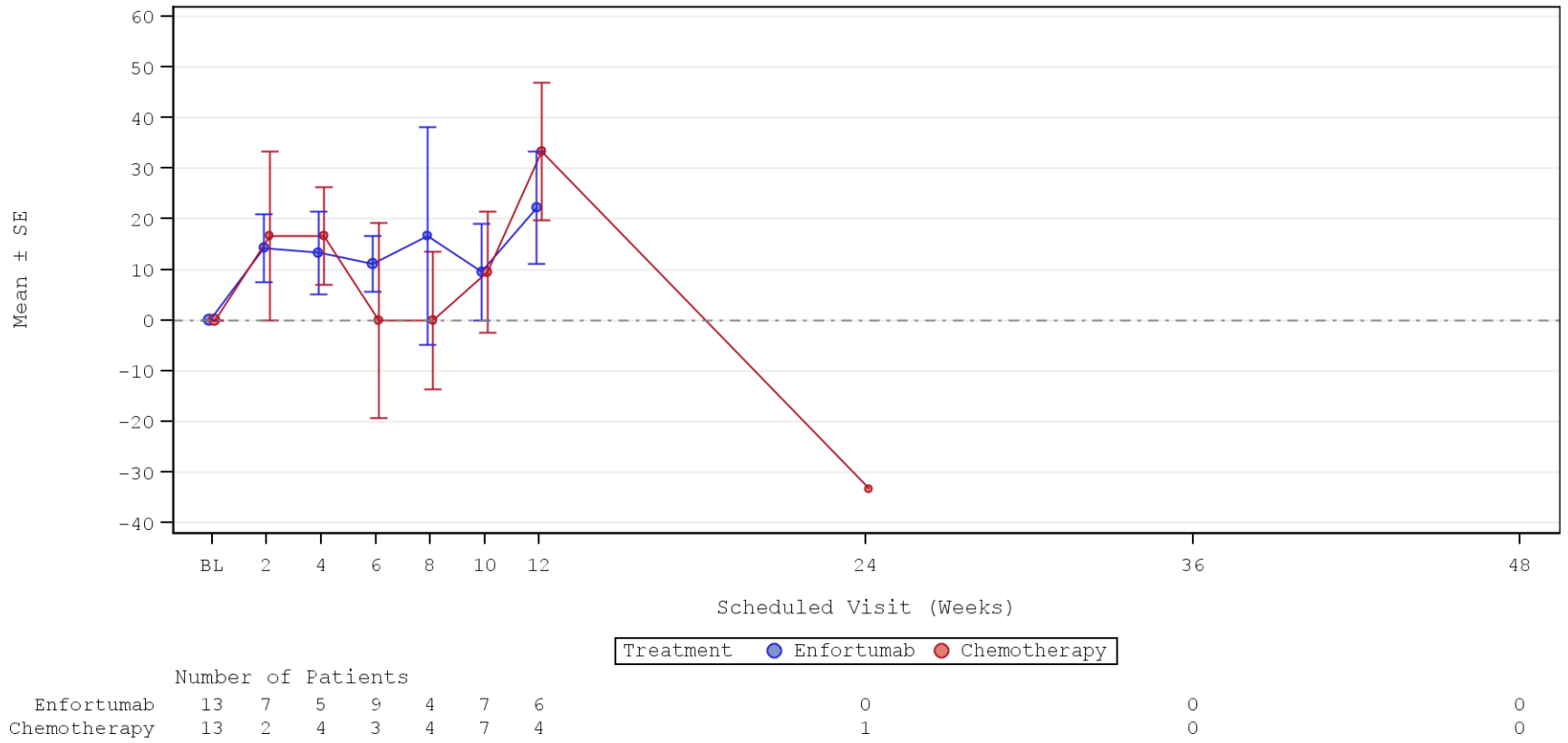
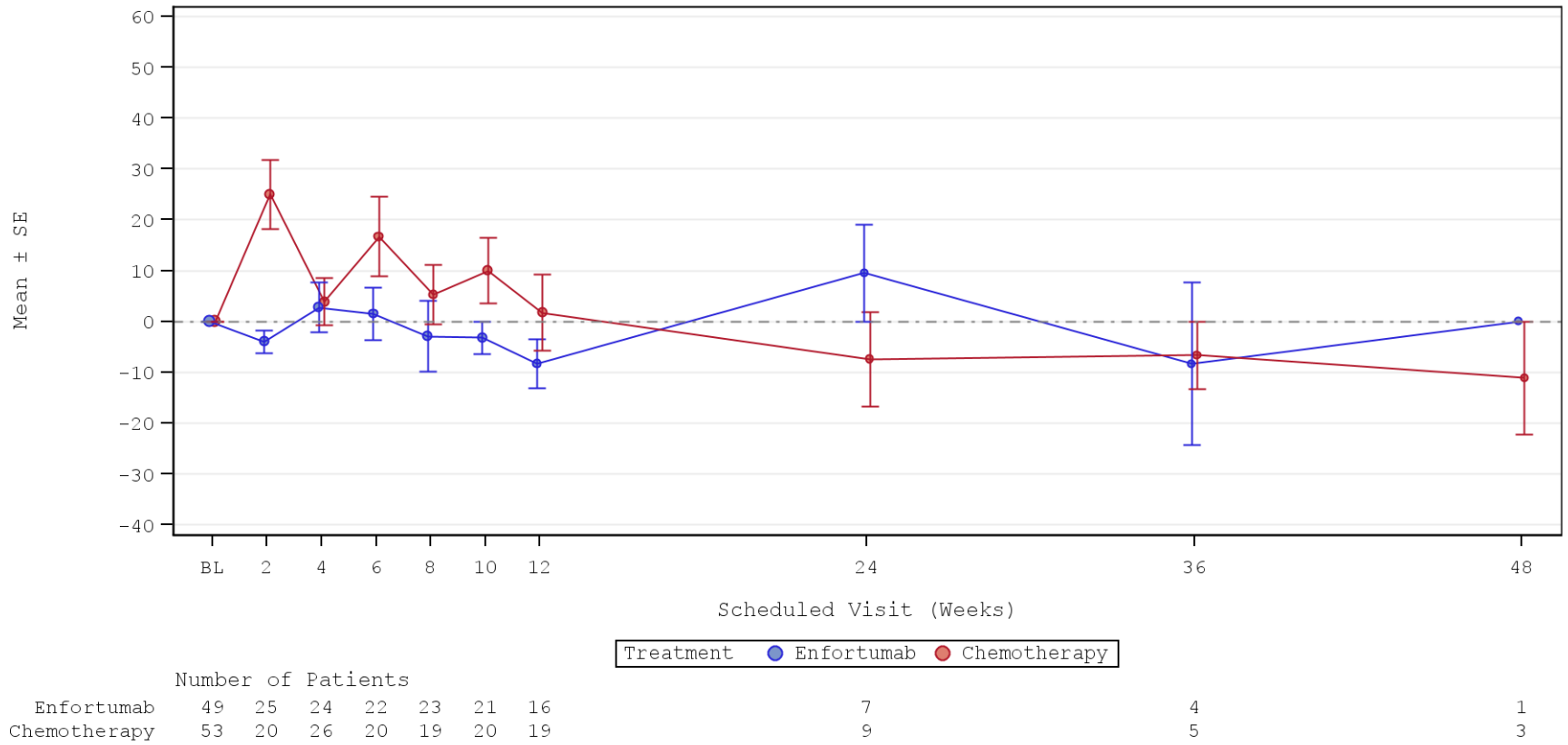



Abbildung 129: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)




| Number of Patients | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Enfortumab | 49 | 25 | 24 | 22 | 23 | 21 | 16 | 7 | 4 | 1 |
| Chemotherapy | 53 | 20 | 26 | 20 | 19 | 20 | 19 | 9 | 5 | 3 |

Abbildung 130: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

### 1.5.6.3.4.5 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust“ – RCT

Tabelle 1-107: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| ***Alter-1*** | | | | | |
| < 65 Jahre | 13/26 (50,0) | 1,91 [0,59; n. e.] | 13/23 (56,5) | 0,53 [0,30; 0,76] | 0,37 [0,17; 0,80] p = 0,0095 |
| ≥ 65 Jahre | 21/47 (44,7) | 0,89 [0,53; 2,14] | 23/55 (41,8) | 1,64 [0,66; n. e.] | 1,22 [0,67; 2,21] p = 0,5826 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0178** |

Quelle: (23)

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: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.

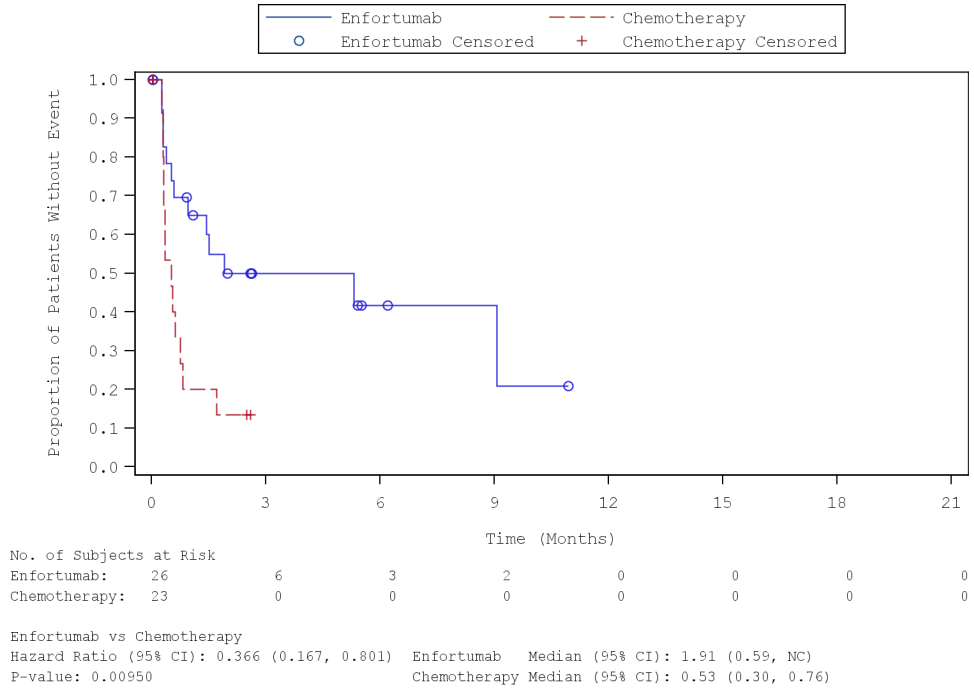



Abbildung 131: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

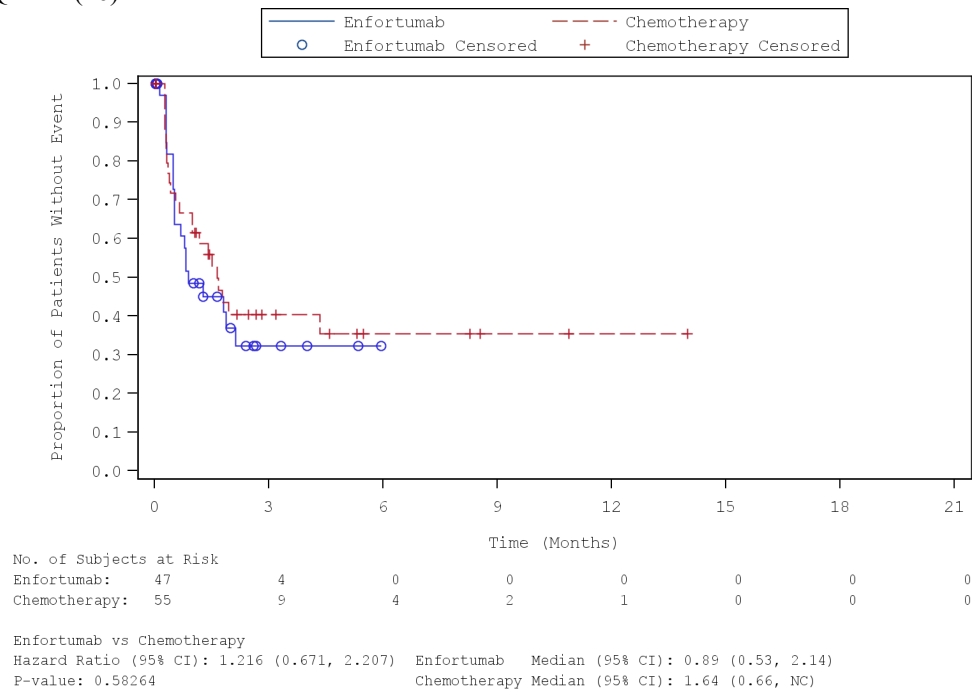



Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Appetitverlust (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

#### 1.5.6.3.4.6 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Obstipation“ – RCT

Tabelle 1-108: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Obstipation (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Obstipation (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| ***Alter-1*** | | | | | |
| < 65 Jahre | 10/26 (38,5) | 9,99 [1,02; n. e.] | 11/23 (47,8) | 0,62 [0,33; 1,71] | 0,35 [0,15; 0,83] p = 0,0097 |
| ≥ 65 Jahre | 19/47 (40,4) | 2,14 [0,99; n. e.] | 19/55 (34,5) | 4,34 [0,72; n. e.] | 1,15 [0,61; 2,18] p = 0,7119 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0302** |

Quelle: (23)

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: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.

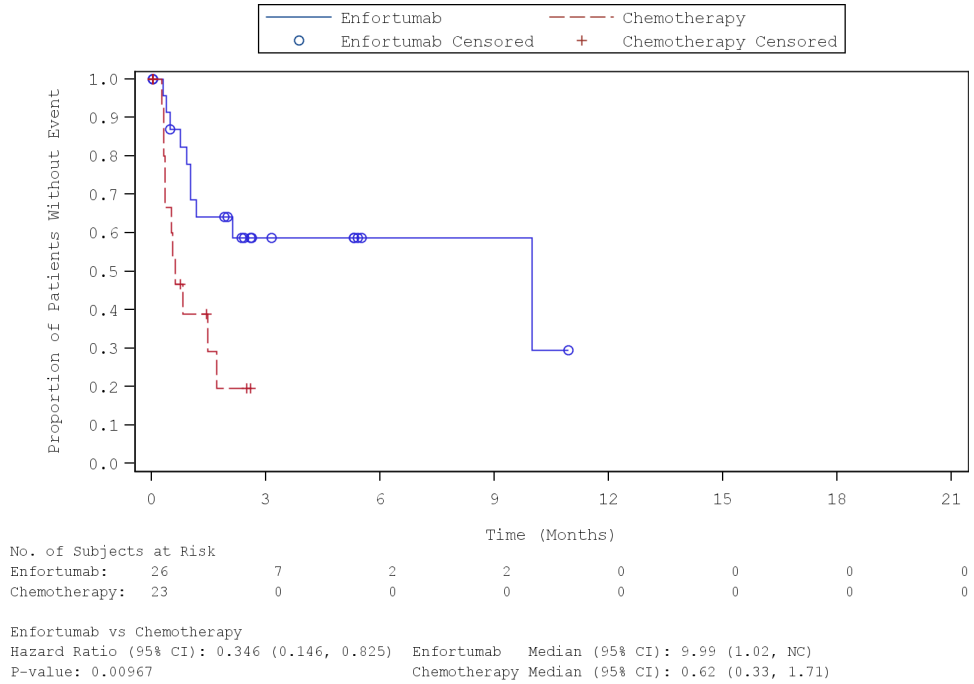



Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Obstipation (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

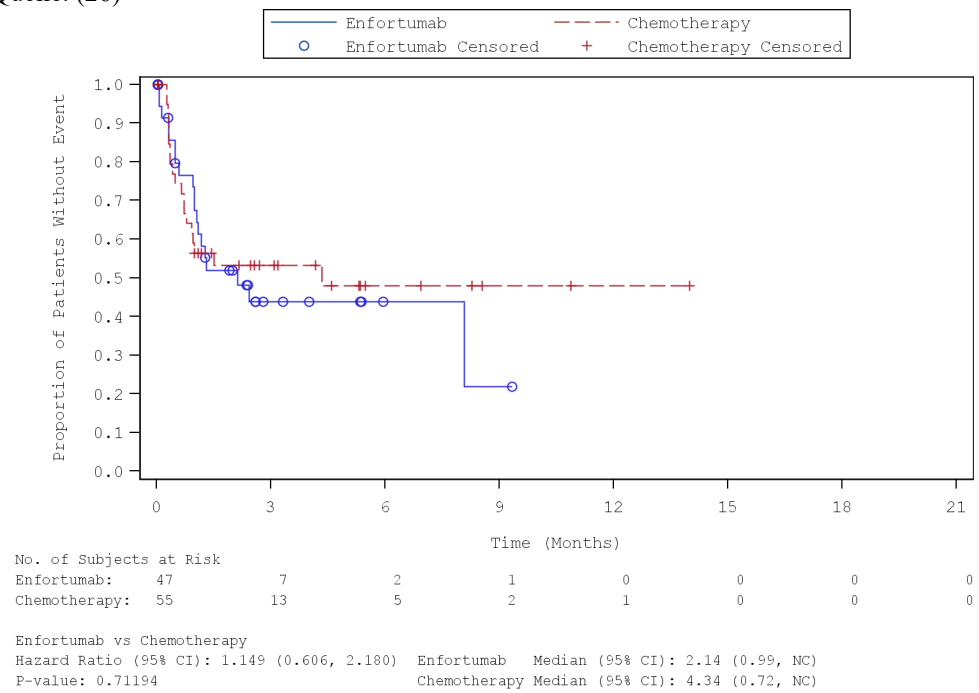



Abbildung 134: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Obstipation (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

### 1.5.6.3.4.7 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten“ für die Studienpopulation – RCT

Tabelle 1-109: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| ***Lebermetastasen*** | | | | | |
| ja | 7/27 (25,9) | n. e. [1,02; n. e.] | 4/28 (14,3) | n. e. [1,28; n. e.] | 1,81 [0,53; 6,21] p = 0,3441 |
| nein | 5/46 (10,9) | n. e. [6,21; n. e.] | 14/50 (28,0) | n. e. [2,17; n. e.] | 0,34 [0,12; 0,95] p = 0,0302 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0412** |

Quelle: (23)

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: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.

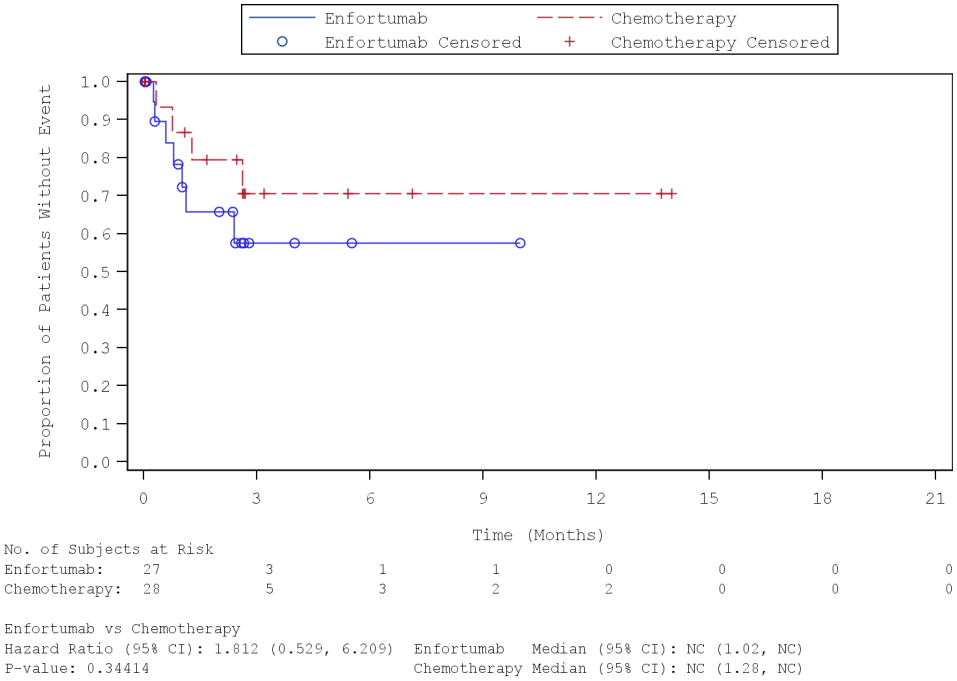



Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (ja)“ für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

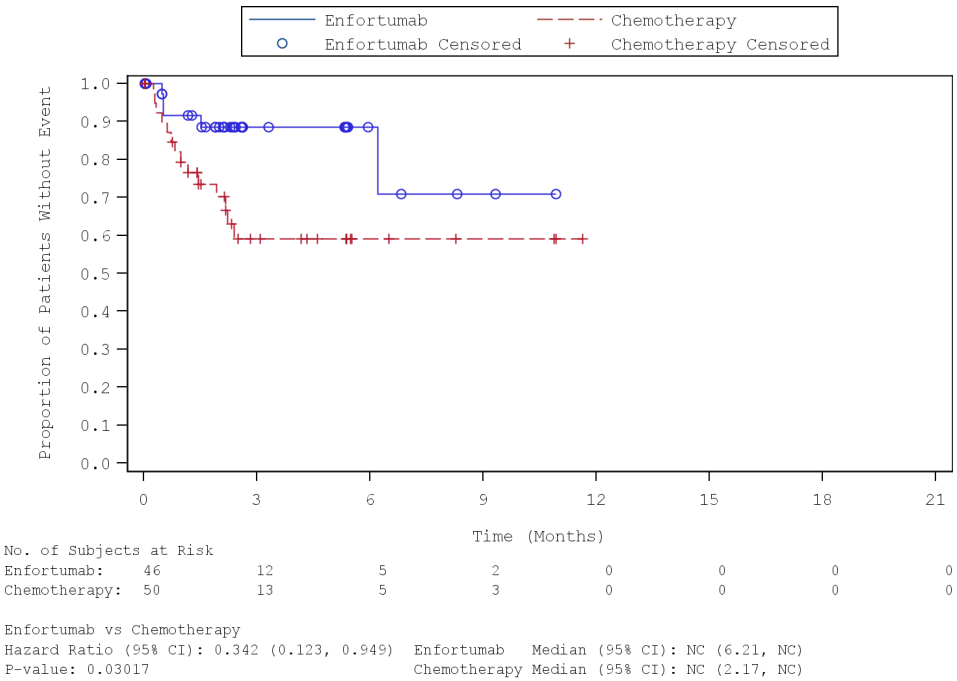



Abbildung 136: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (nein)“ für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

Tabelle 1-110: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie** | **Enfortumab Vedotin** | | | **Vinflunin** | | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N[a]** | ***Baseline* Mittelwert (SD)** | **Delta LS-*Mean* (SE)** | **N[a]** | ***Baseline* Mittelwert (SD)** | **Delta LS-*Mean* (SE)** | **LS-MD (95 %-KI) p-Wert** | **Hedges' g (95 %-KI)** |
| **Finanzielle Schwierigkeiten (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | | | | |
| ***Lebermetastasen*** | | | | | | | | |
| ja | 17 | 3,92 (11,07) | 4,57 (2,43) | 13 | 5,13 (12,52) | 1,63 (2,76) | 2,94 [-4,34; 10,22] p = 0,4258 | 0,18 [-0,52; 0,89] |
| nein | 35 | 10,48 (19,42) | -4,25 (1,75) | 34 | 6,86 (17,94) | 4,55 (1,77) | -8,80 [-13,73; -3,87] p = 0,0006 | -0,62 [-1,09; -0,14] |
| **Interaktions-p-Wert** | | | | | | | **p = 0,0194** | – |
| | | | | | | | | |
| ***Primäre Tumorlokalisation*** | | | | | | | | |
| Oberer Trakt | 11 | 6,06 (20,10) | 1,87 (3,01) | 16 | 4,17 (11,39) | -1,03 (2,48) | 2,90 [-4,83; 10,63] p = 0,4587 | 0,19 [-0,55; 0,94] |
| Sonstige | 41 | 8,94 (16,71) | -2,22 (1,62) | 31 | 7,53 (18,68) | 6,40 (1,86) | -8,62 [-13,52; -3,72] p = 0,0007 | -0,59 [-1,06; -0,12] |
| **Interaktions-p-Wert** | | | | | | | **p = 0,0350** | – |

Quelle: (27)

Abkürzungen: LS-MD: *Least Square-Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler (*standard error*).

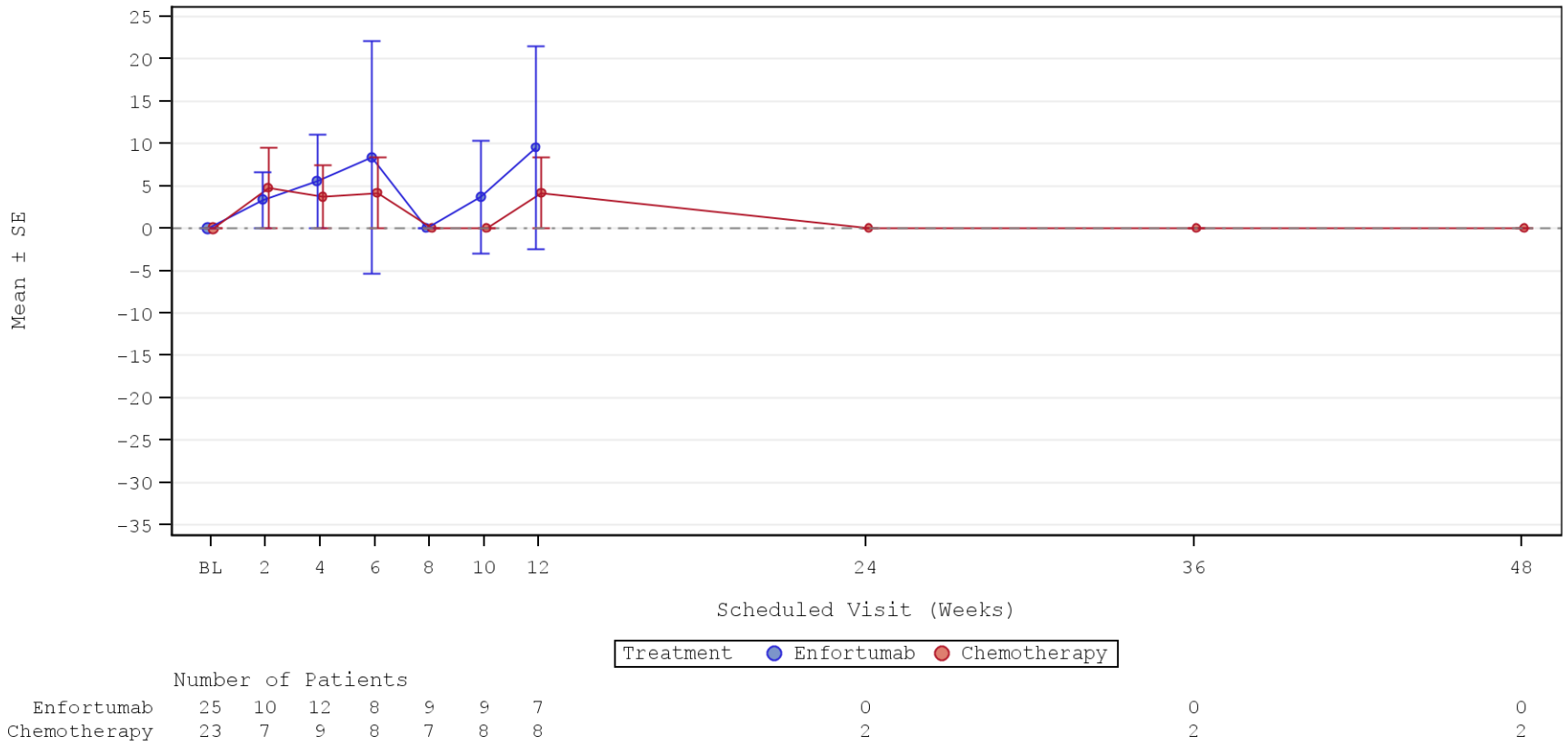



Abbildung 137: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (ja)“ für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

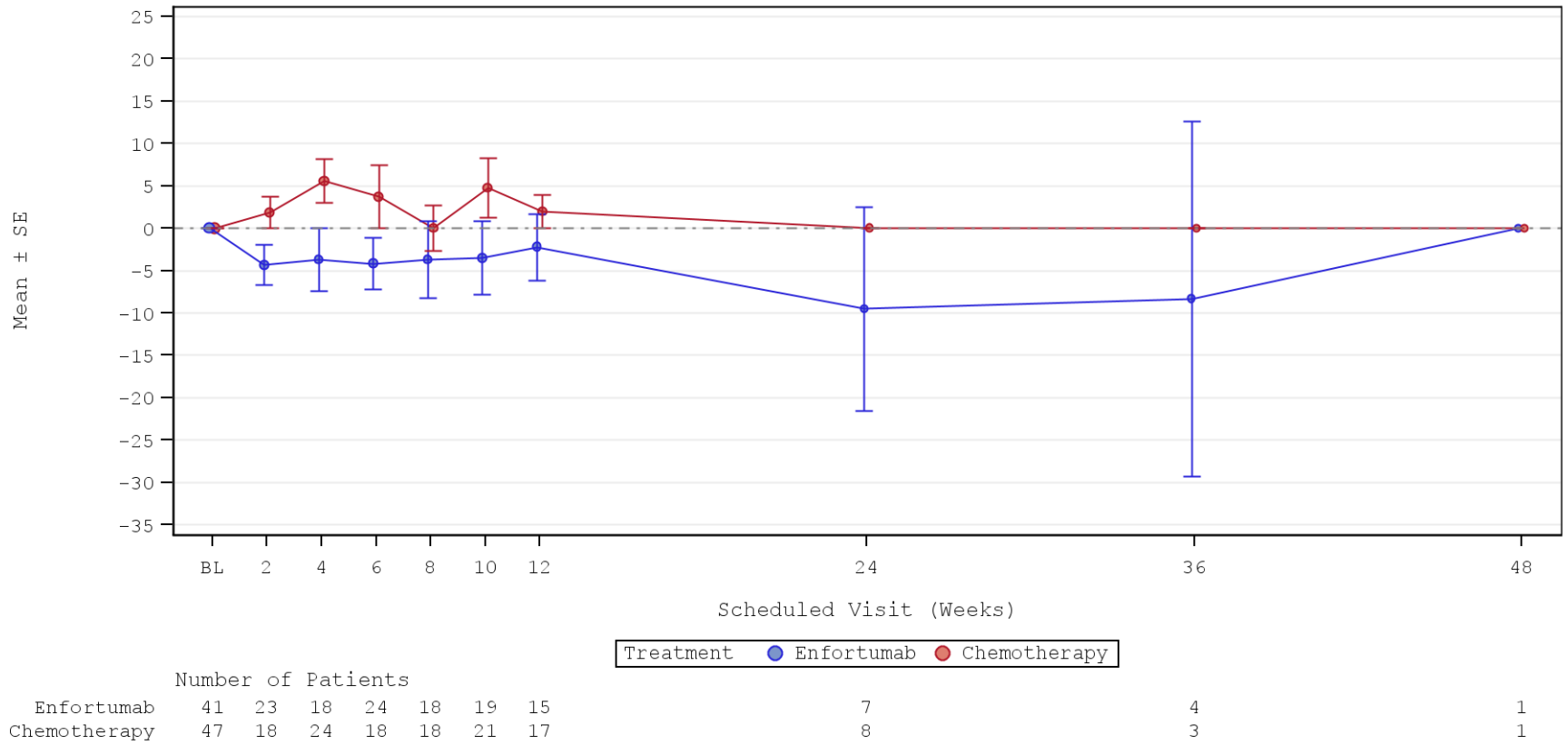



Abbildung 138: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (nein)“ für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

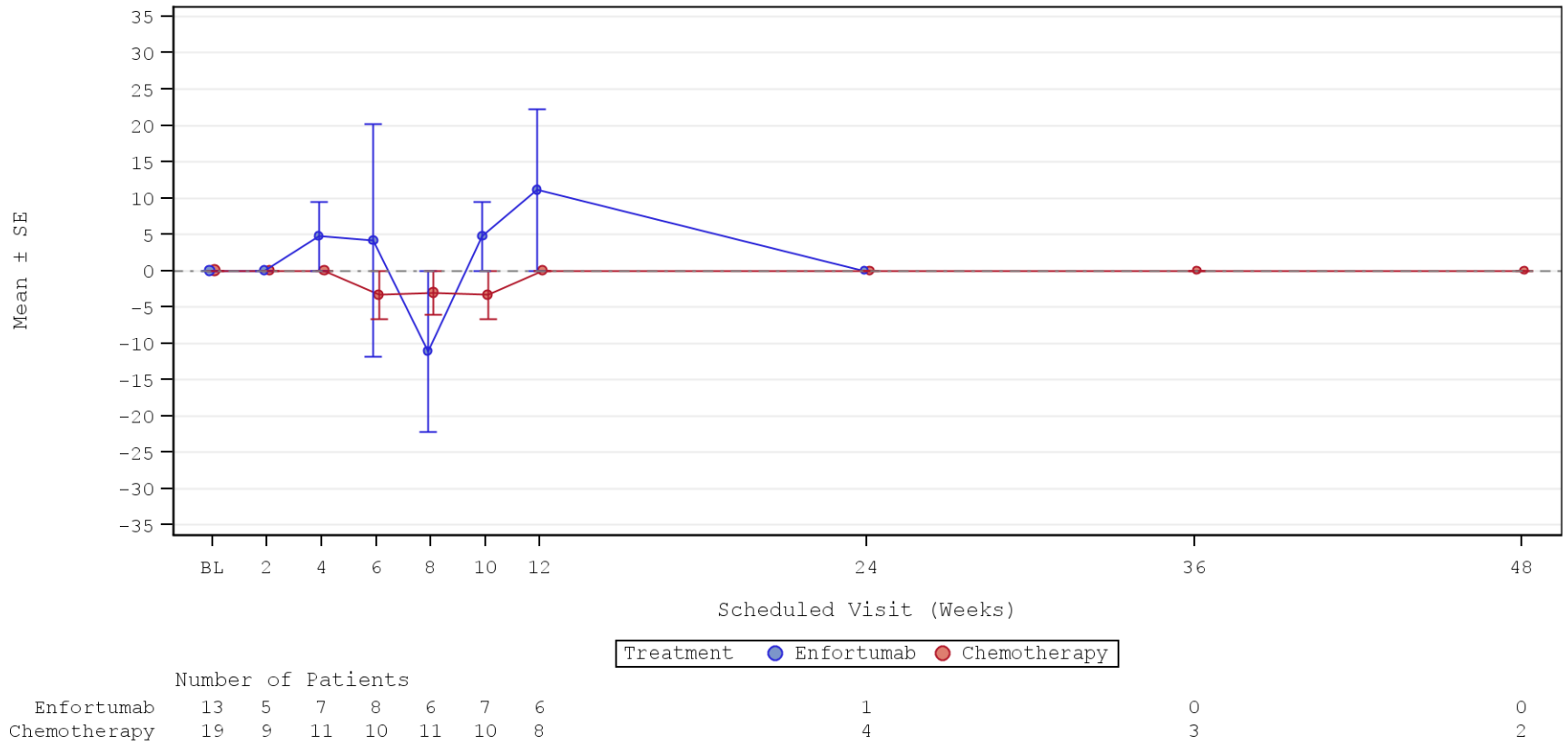



Abbildung 139: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Primäre Tumorlokalisation (oberer Trakt)“ für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

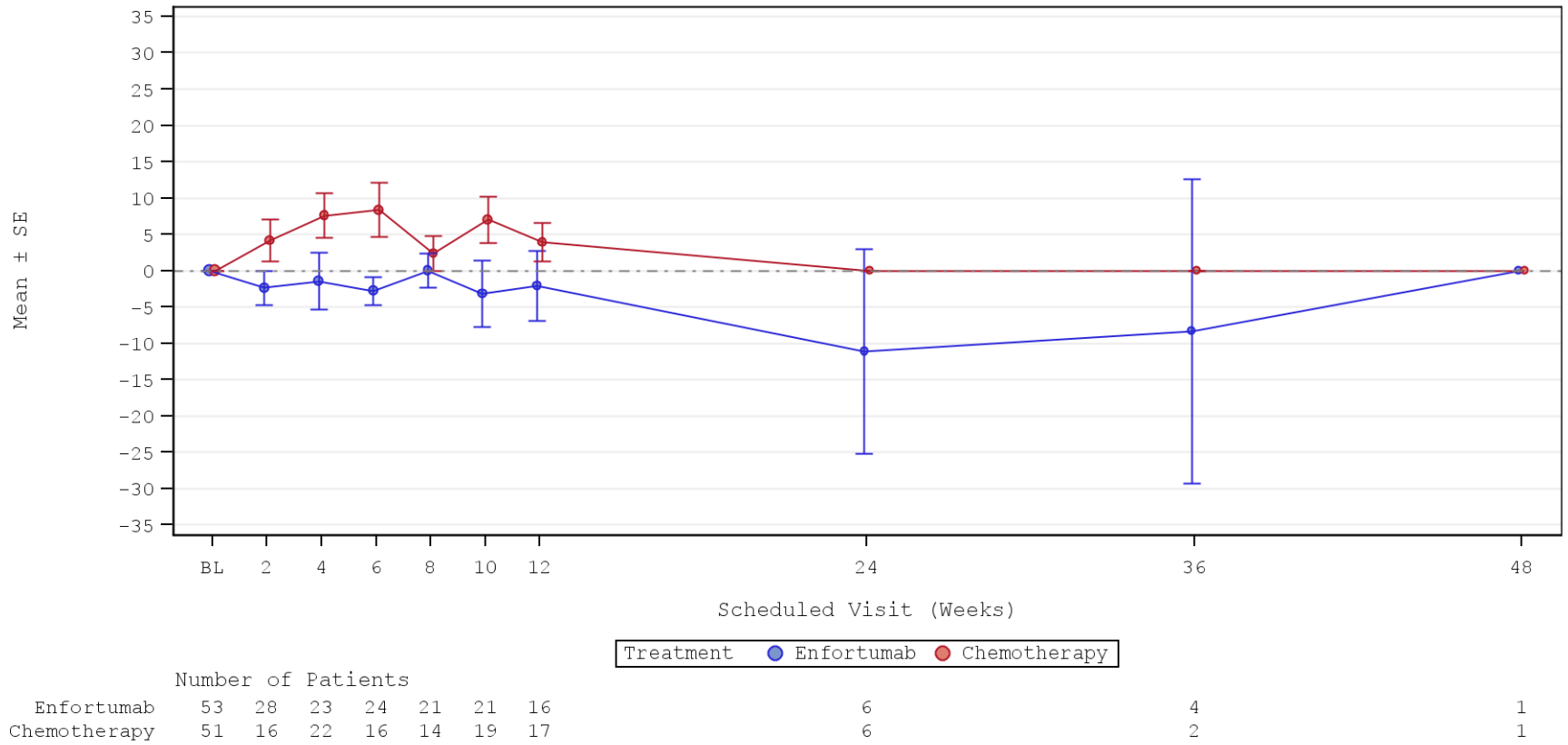



Abbildung 140: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Primäre Tumorlokalisation (Sonstige)“ für den Endpunkt „Finanzielle Schwierigkeiten“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

### 1.5.6.3.4.8 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „EQ-5D VAS“ – RCT

Tabelle 1-111: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm)** | | | | | |
| ***Alter-2*** | | | | | |
| < 75 Jahre | 30/57 (52,6) | 1,87 [0,82; 6,83] | 30/57 (52,6) | 0,72 [0,36; 1,61] | 0,54 [0,32; 0,91] p = 0,0276 |
| ≥ 75 Jahre | 14/16 (87,5) | 0,74 [0,26; 1,02] | 13/21 (61,9) | 1,28 [0,69; 3,32] | 1,97 [0,92; 4,21] p = 0,0569 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0062** |

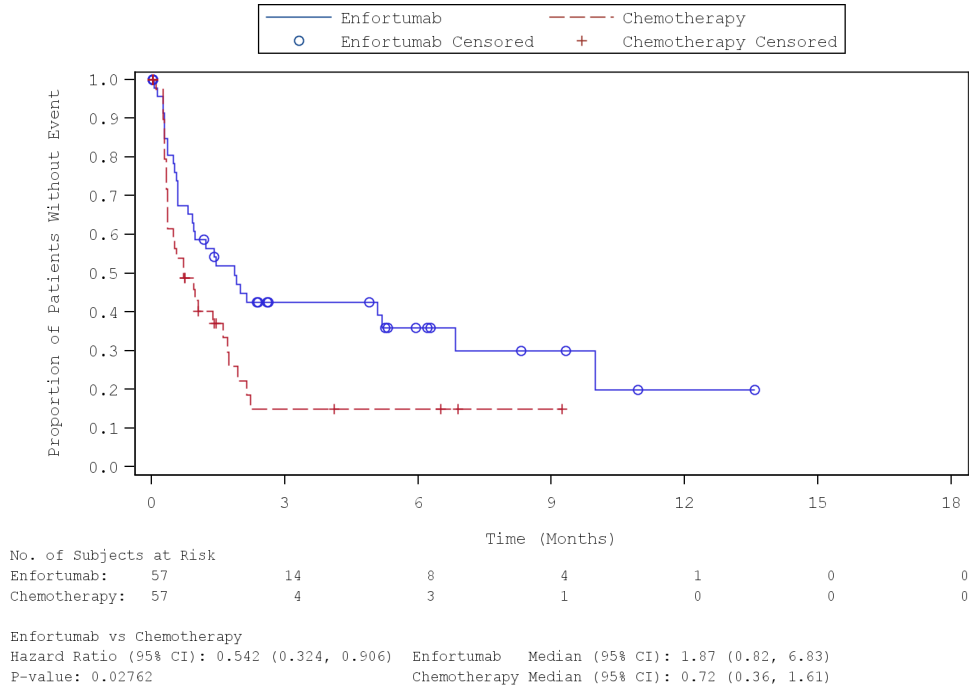
Quelle: (30)

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: EQ-5D VAS: *European Quality of Life Visual Analogue Scale*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse.

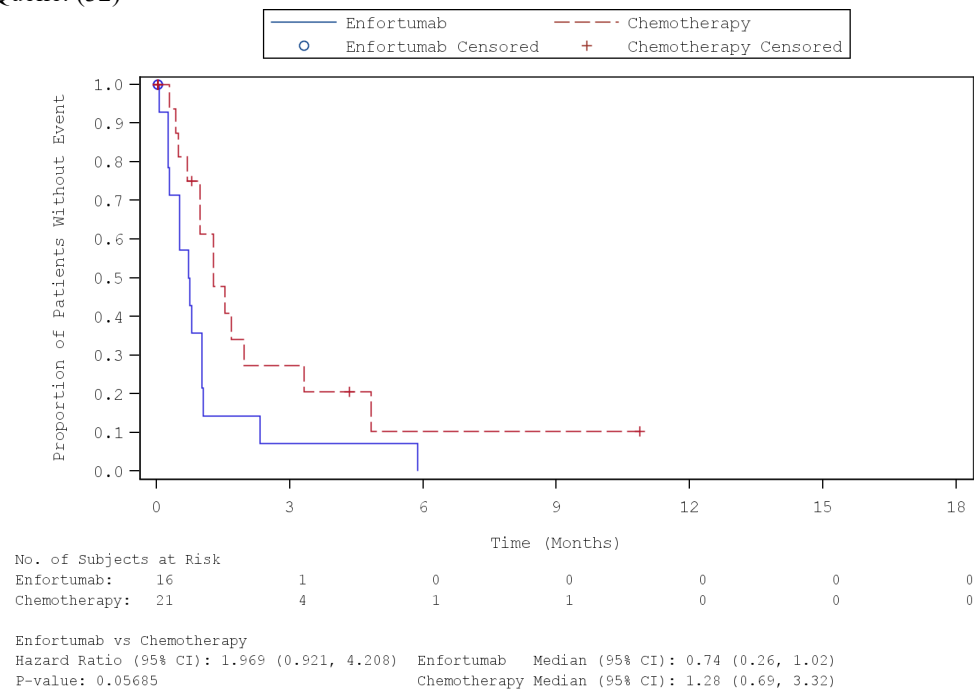



No. of Subjects at Risk

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Enfortumab: | 57 | 14 | 8 | 4 | 1 | 0 | 0 |
| Chemotherapy: | 57 | 4 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Enfortumab vs Chemotherapy
Hazard Ratio (95% CI): 0.542 (0.324, 0.906) Enfortumab Median (95% CI): 1.87 (0.82, 6.83)
P-value: 0.02762 Chemotherapy Median (95% CI): 0.72 (0.36, 1.61)

Abbildung 141: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (32)




No. of Subjects at Risk

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Enfortumab: | 16 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Chemotherapy: | 21 | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Enfortumab vs Chemotherapy
Hazard Ratio (95% CI): 1.969 (0.921, 4.208) Enfortumab Median (95% CI): 0.74 (0.26, 1.02)
P-value: 0.05685 Chemotherapy Median (95% CI): 1.28 (0.69, 3.32)

Abbildung 142: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 7 mm)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (32)

Tabelle 1-112: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm)“** | | | | | |
| ***Alter-2*** | | | | | |
| < 75 Jahre | 29/57 (50,9) | 1,87 [0,82; 6,83] | 30/57 (52,6) | 0,72 [0,36; 1,61] | 0,55 [0,33; 0,92] p = 0,0300 |
| ≥ 75 Jahre | 12/16 (75,0) | 0,74 [0,26; 1,02] | 13/21 (61,9) | 1,68 [0,99; 3,42] | 1,69 [0,77; 3,71] p = 0,1784 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0196** |

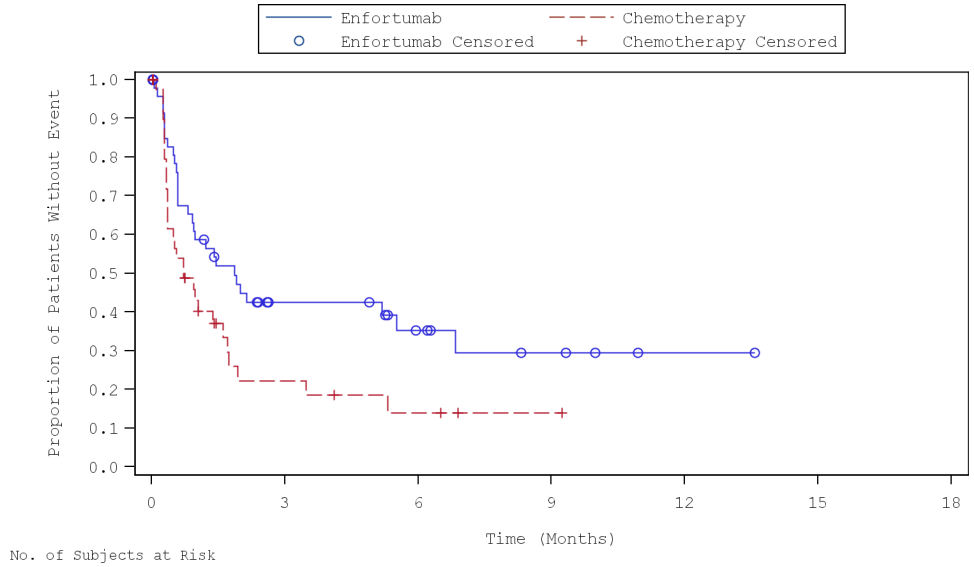
Quelle: (29)

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: EQ-5D VAS: *European Quality of Life Visual Analogue Scale*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse.

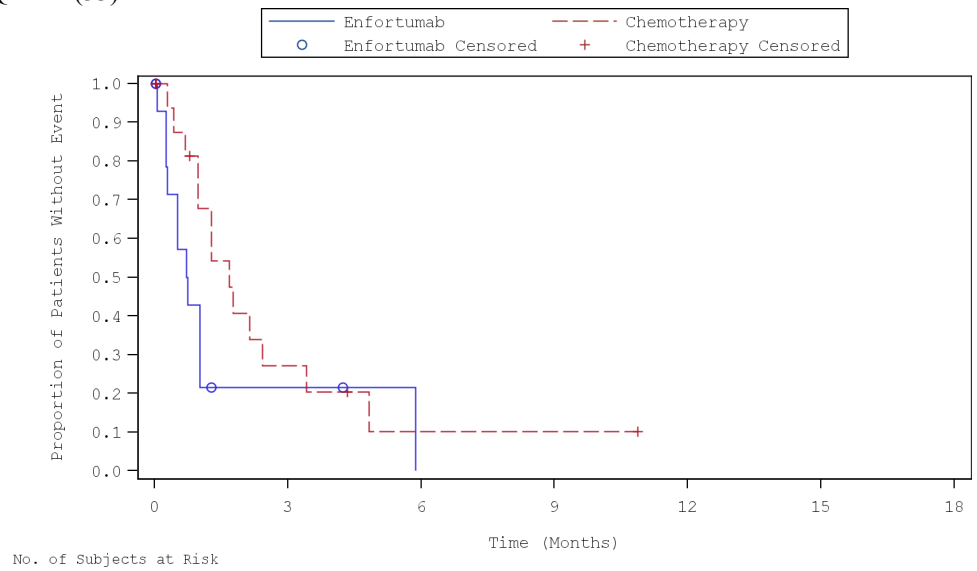



No. of Subjects at Risk

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Enfortumab: | 57 | 14 | 8 | 4 | 1 | 0 | 0 |
| Chemotherapy: | 57 | 6 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Enfortumab vs Chemotherapy
Hazard Ratio (95% CI): 0.548 (0.327, 0.918)
P-value: 0.02998
Enfortumab Median (95% CI): 1.87 (0.82, 6.83)
Chemotherapy Median (95% CI): 0.72 (0.36, 1.61)

Abbildung 143: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (33)




No. of Subjects at Risk

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Enfortumab: | 16 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Chemotherapy: | 21 | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Enfortumab vs Chemotherapy
Hazard Ratio (95% CI): 1.689 (0.768, 3.713)
P-value: 0.17837
Enfortumab Median (95% CI): 0.74 (0.26, 1.02)
Chemotherapy Median (95% CI): 1.68 (0.99, 3.42)

Abbildung 144: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 mm)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (33)

### 1.5.6.4 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLC-C30“ – RCT

#### 1.5.6.4.1 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLC-C30 – Körperliche Funktion“ – RCT

Tabelle 1-113: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| ***Alter-2*** | | | | | |
| < 75 Jahre | 24/57 (42,1) | 2,43 [1,45; 6,21] | 26/57 (45,6) | 0,99 [0,62; 1,94] | 0,61 [0,35; 1,07] p = 0,0807 |
| ≥ 75 Jahre | 7/16 (43,8) | 0,74 [0,30; n. e.] | 7/21 (33,3) | 2,73 [0,76; n. e.] | 2,20 [0,77; 6,31] p = 0,2656 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0362** |

Quelle: (23)

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: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.

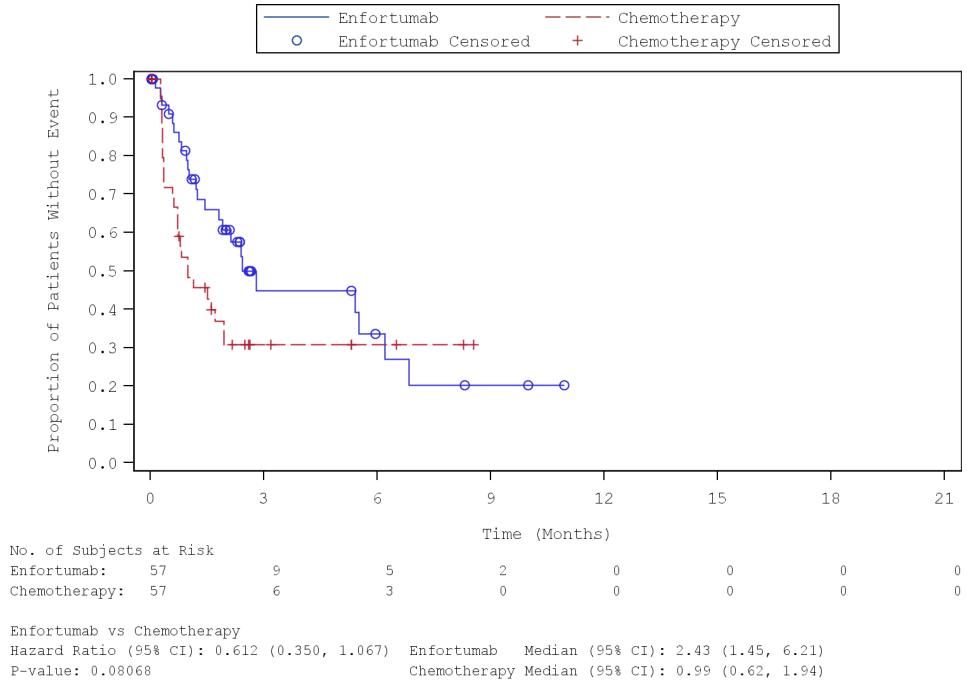



Abbildung 145: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

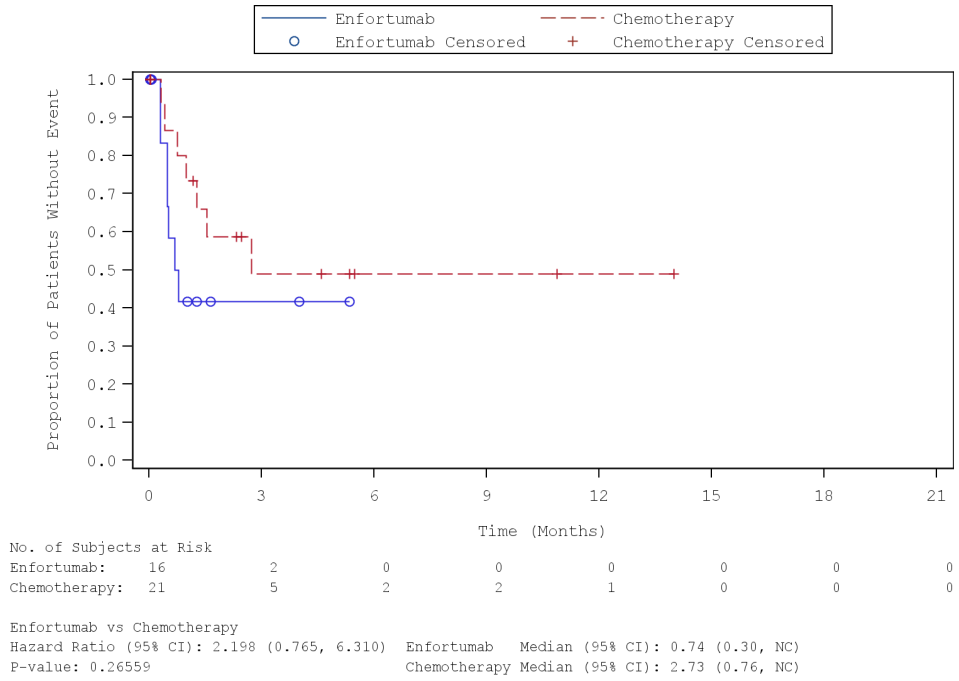



Abbildung 146: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Körperliche Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

Tabelle 1-114: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Körperliche Funktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie** | **Enfortumab Vedotin** | | | **Vinflunin** | | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N[a]** | ***Baseline* Mittelwert (SD)** | **Delta LS-*Mean* (SE)** | **N[a]** | ***Baseline* Mittelwert (SD)** | **Delta LS-*Mean* (SE)** | **LS-MD (95 %-KI) p-Wert** | **Hedges' g (95 %-KI)** |
| **Körperliche Funktion** | | | | | | | | |
| ***Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung*** | | | | | | | | |
| Responder | 11 | 79,39 (22,79) | -14,44 (3,91) | 8 | 65,00 (31,22) | -0,91 (4,48) | -13,52 [-25,31; -1,73] p = 0,0250 | -0,54 [-1,42; 0,35] |
| Non-Responder | 38 | 71,05 (23,26) | -0,04 (2,07) | 35 | 72,57 (23,53) | -7,43 (2,16) | 7,39 [1,46; 13,33] p = 0,0152 | 0,50 [0,04; 0,96] |
| **Interaktions-p-Wert** | | | | | | | **p = 0,0336** | – |

Quelle: (27)

Abkürzungen: LS-MD: *Least Square-Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler (*standard error*).

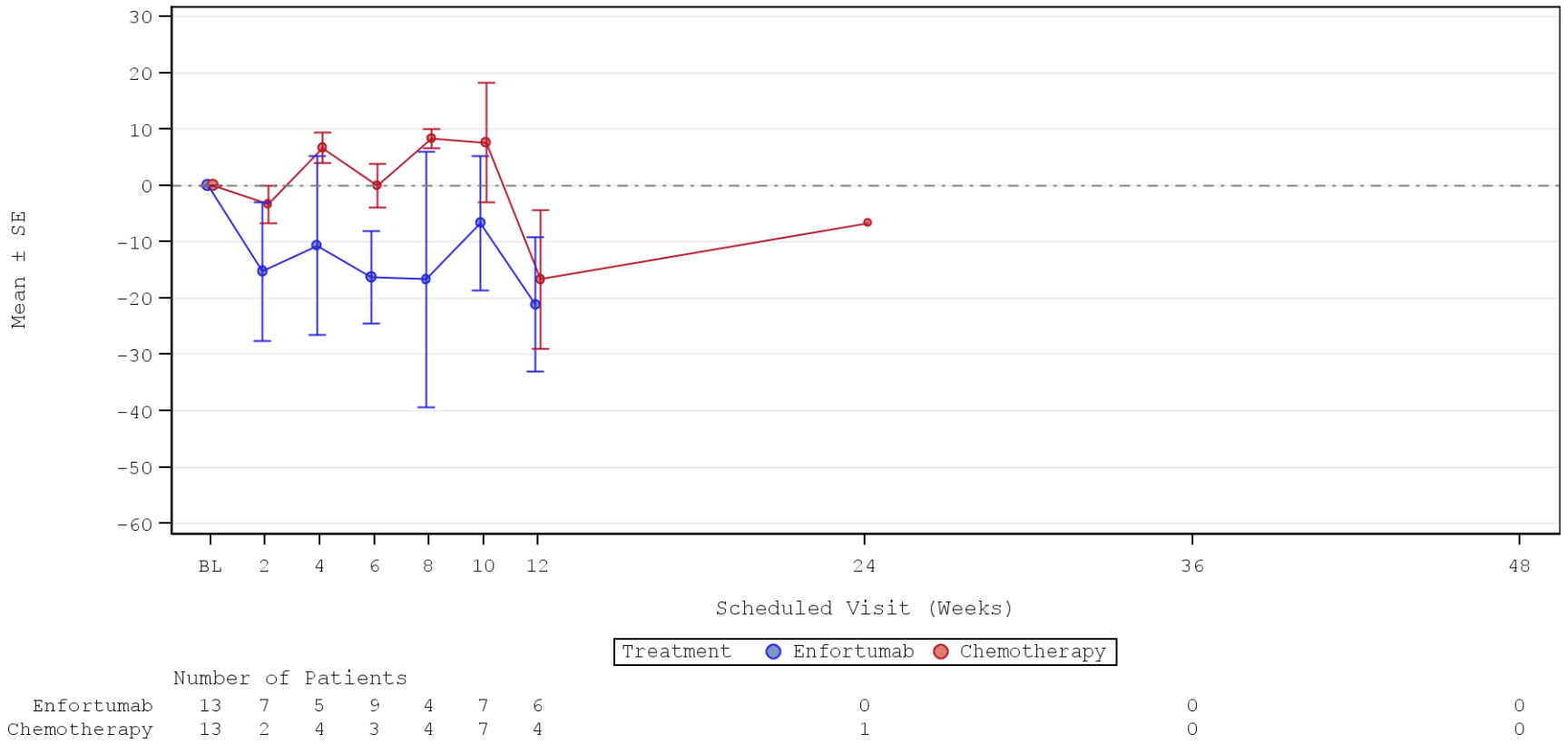



Abbildung 147: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „Körperliche Funktion“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

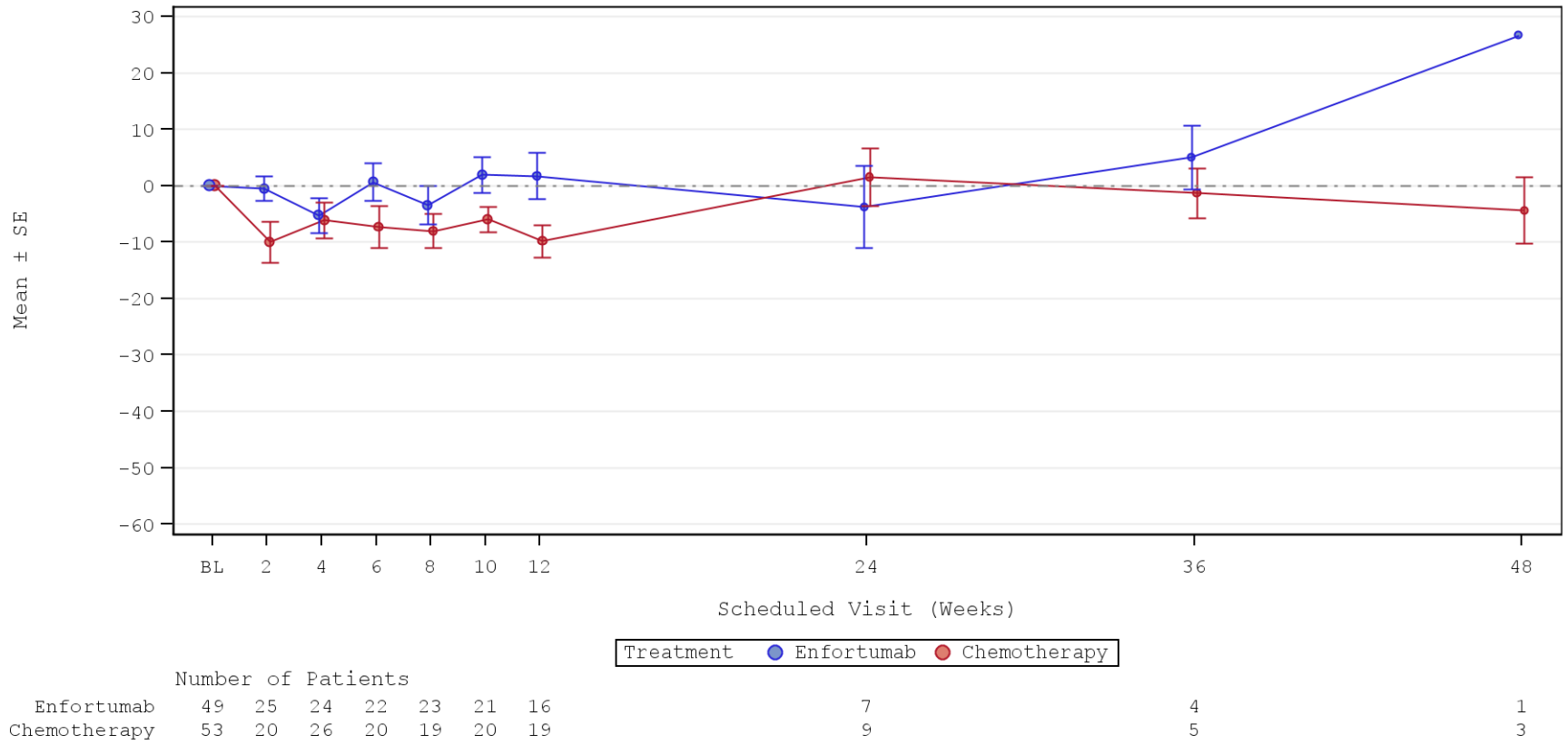



Abbildung 148: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „Körperliche Funktion“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

### 1.5.6.4.2 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLC-C30 – Rollenfunktion“ für die Studienpopulation – RCT

Tabelle 1-115: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| ***Alter-1*** | | | | | |
| < 65 Jahre | 14/26 (53,8) | 5,42 [0,92; 6,21] | 13/23 (56,5) | 0,53 [0,30; 0,76] | 0,35 [0,16; 0,75] p = 0,0026 |
| ≥ 65 Jahre | 26/47 (55,3) | 0,85 [0,39; 1,45] | 27/55 (49,1) | 1,18 [0,72; 1,97] | 1,29 [0,75; 2,20] p = 0,3490 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0064** |
| | | | | | |
| ***Alter-2*** | | | | | |
| < 75 Jahre | 28/57 (49,1) | 2,14 [0,92; 5,95] | 31/57 (54,4) | 0,72 [0,36; 0,99] | 0,53 [0,31; 0,88] p = 0,0158 |
| ≥ 75 Jahre | 12/16 (75,0) | 0,39 [0,26; 0,99] | 9/21 (42,9) | 1,77 [0,33; n. e.] | 4,51 [1,86; 10,93] p = 0,0005 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p < 0,0001** |

Quelle: (23)

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: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.

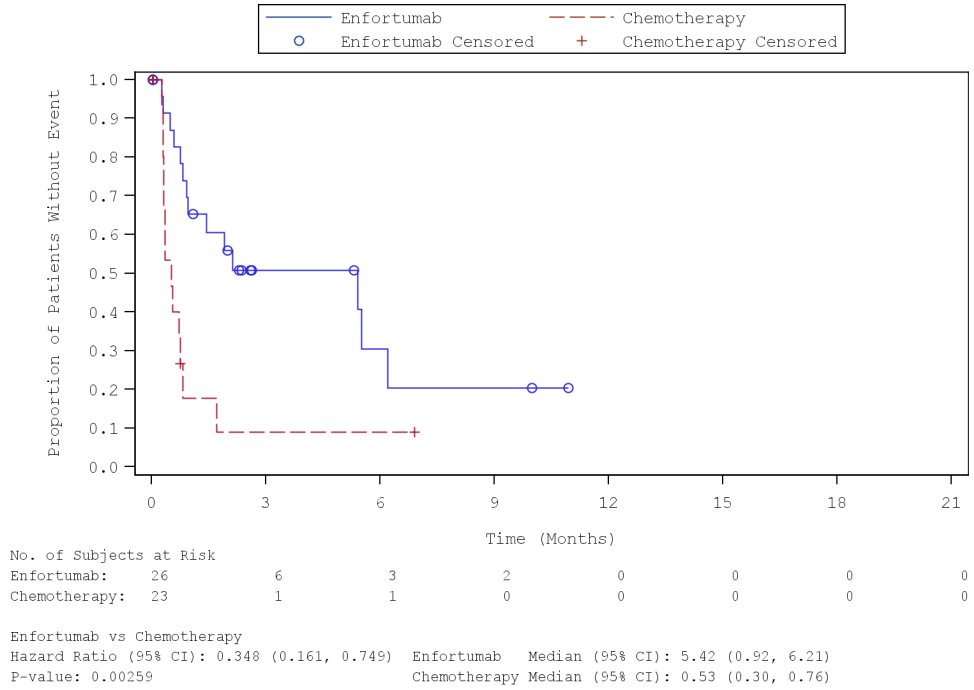



Abbildung 149: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

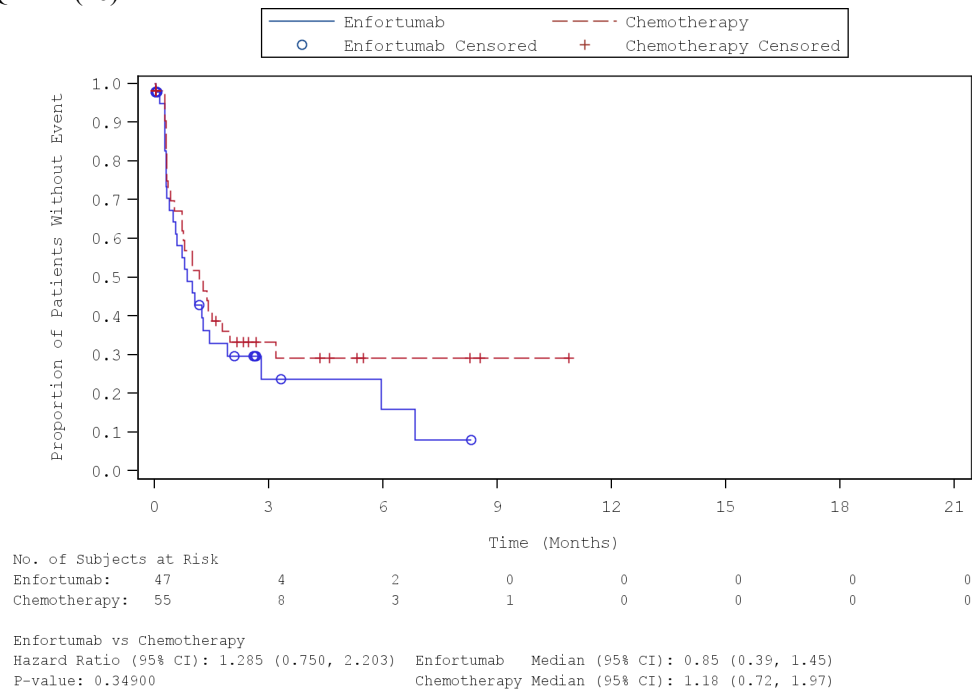



Abbildung 150: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

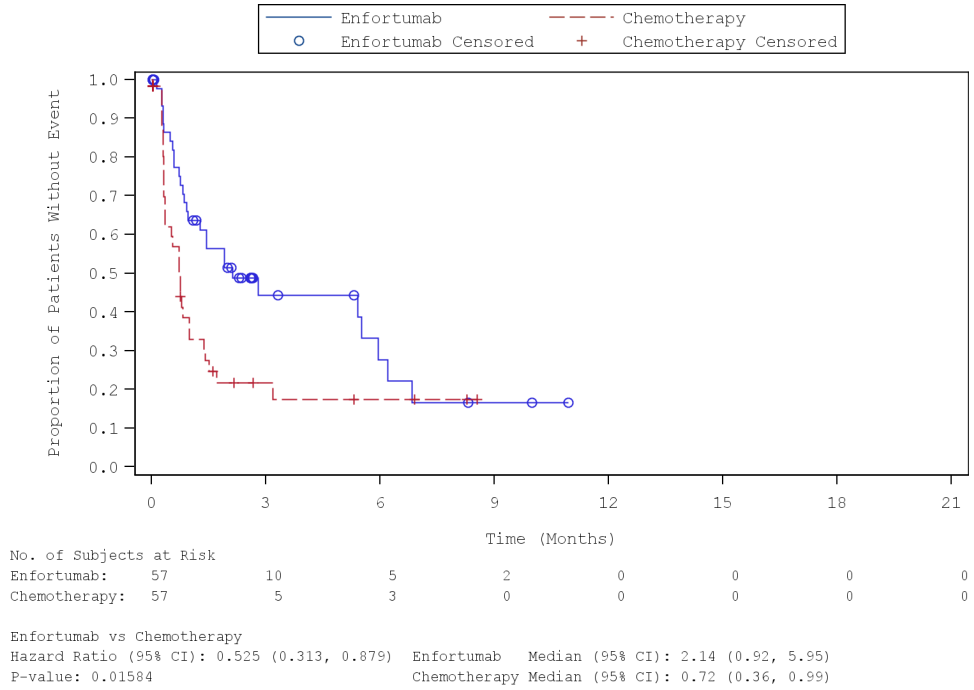



Abbildung 151: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

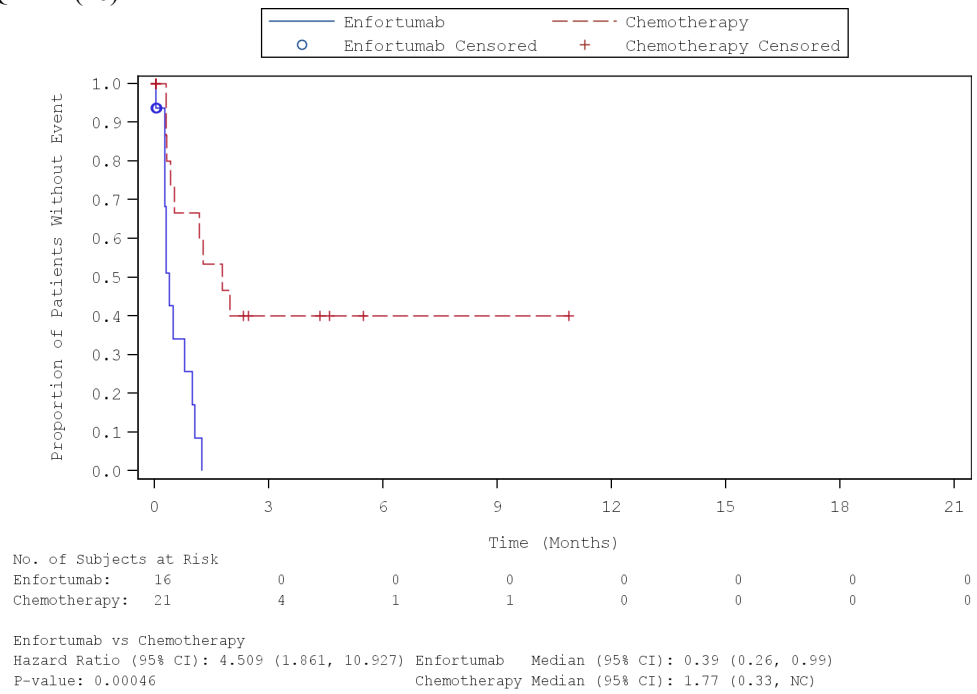



Abbildung 152: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

### 1.5.6.4.3 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLC-C30 – Emotionale Funktion“ – RCT

Tabelle 1-116: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| ***Alter-1*** | | | | | |
| < 65 Jahre | 6/26 (23,1) | n. e. [5,52; n. e.] | 11/23 (47,8) | 0,76 [0,30; 2,83] | 0,21 [0,08; 0,58] p = 0,0012 |
| ≥ 65 Jahre | 16/47 (34,0) | 3,32 [1,05; n. e.] | 22/55 (40,0) | 2,23 [1,18; n. e.] | 0,97 [0,51; 1,85] p = 0,9034 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0127** |

Quelle: (23)

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: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.

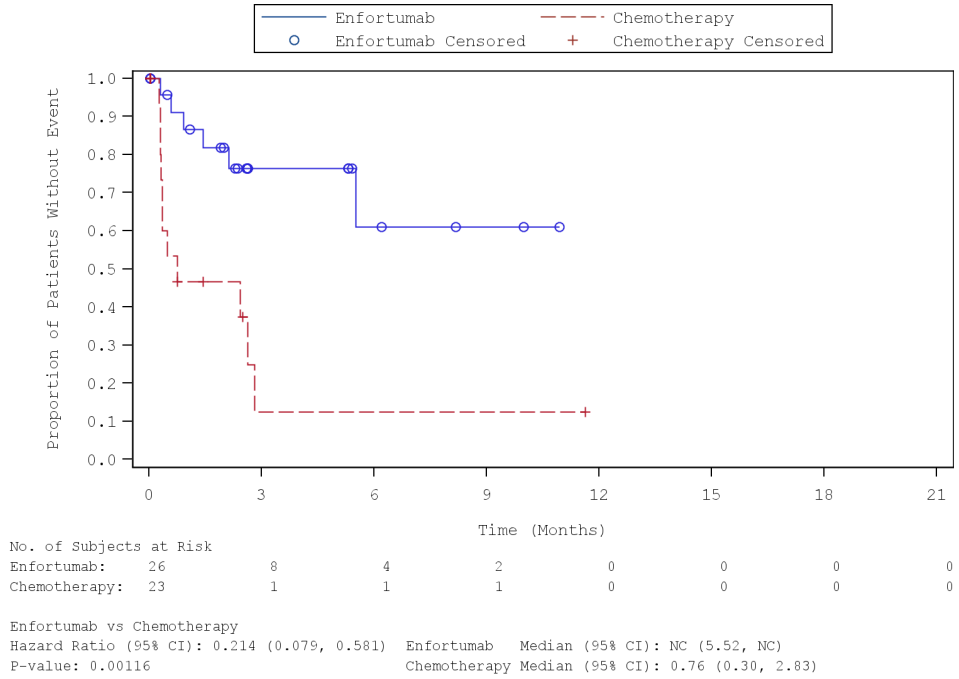



Abbildung 153: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

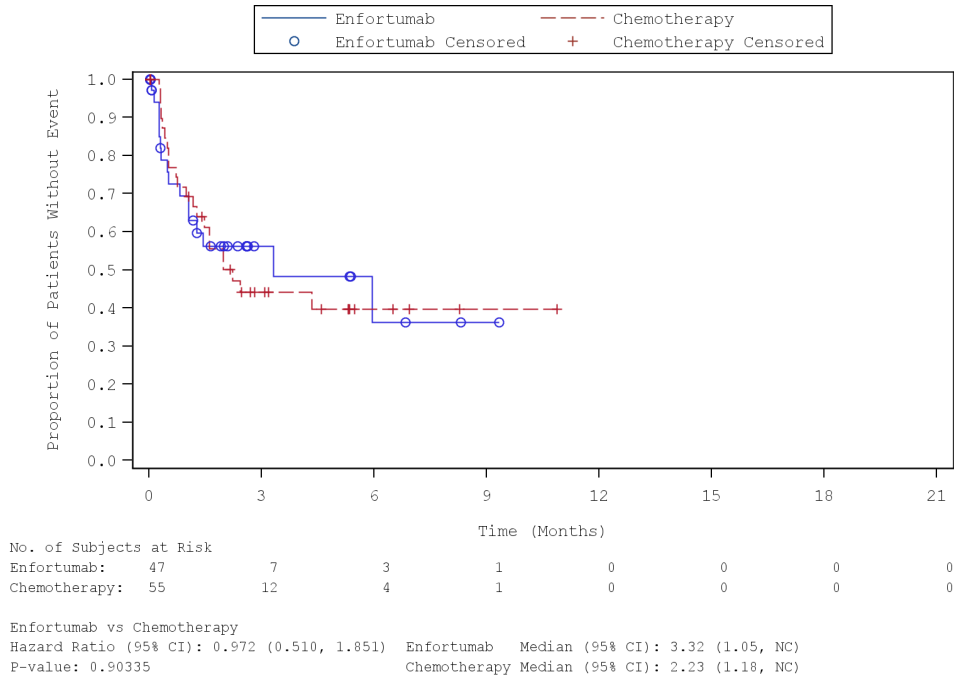



Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Emotionale Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

Tabelle 1-117: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Emotionale Funktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie** | **Enfortumab Vedotin** | | | **Vinflunin** | | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N[a]** | ***Baseline* Mittelwert (SD)** | **Delta LS-*Mean* (SE)** | **N[a]** | ***Baseline* Mittelwert (SD)** | **Delta LS-*Mean* (SE)** | **LS-MD (95 %-KI) p-Wert** | **Hedges' g (95 %-KI)** |
| **Emotionale Funktion** | | | | | | | | |
| ***Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung*** | | | | | | | | |
| Responder | 11 | 83,33 (13,44) | -6,66 (3,26) | 8 | 69,79 (26,33) | 5,82 (3,71) | -12,48 [-22,26; -2,71]<br>p = 0,0127 | -0,70<br>[-1,59; 0,20] |
| Non-Responder | 38 | 75,44 (22,59) | 6,96 (1,70) | 35 | 71,43 (25,19) | -3,96 (1,79) | 10,93 [6,04; 15,81]<br>p < 0,0001 | 0,68<br>[0,21; 1,15] |
| **Interaktions-p-Wert** | | | | | | | **p = 0,0022** | – |

Quelle: (27)

Abkürzungen: LS-MD: *Least Square-Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler (*standard error*).

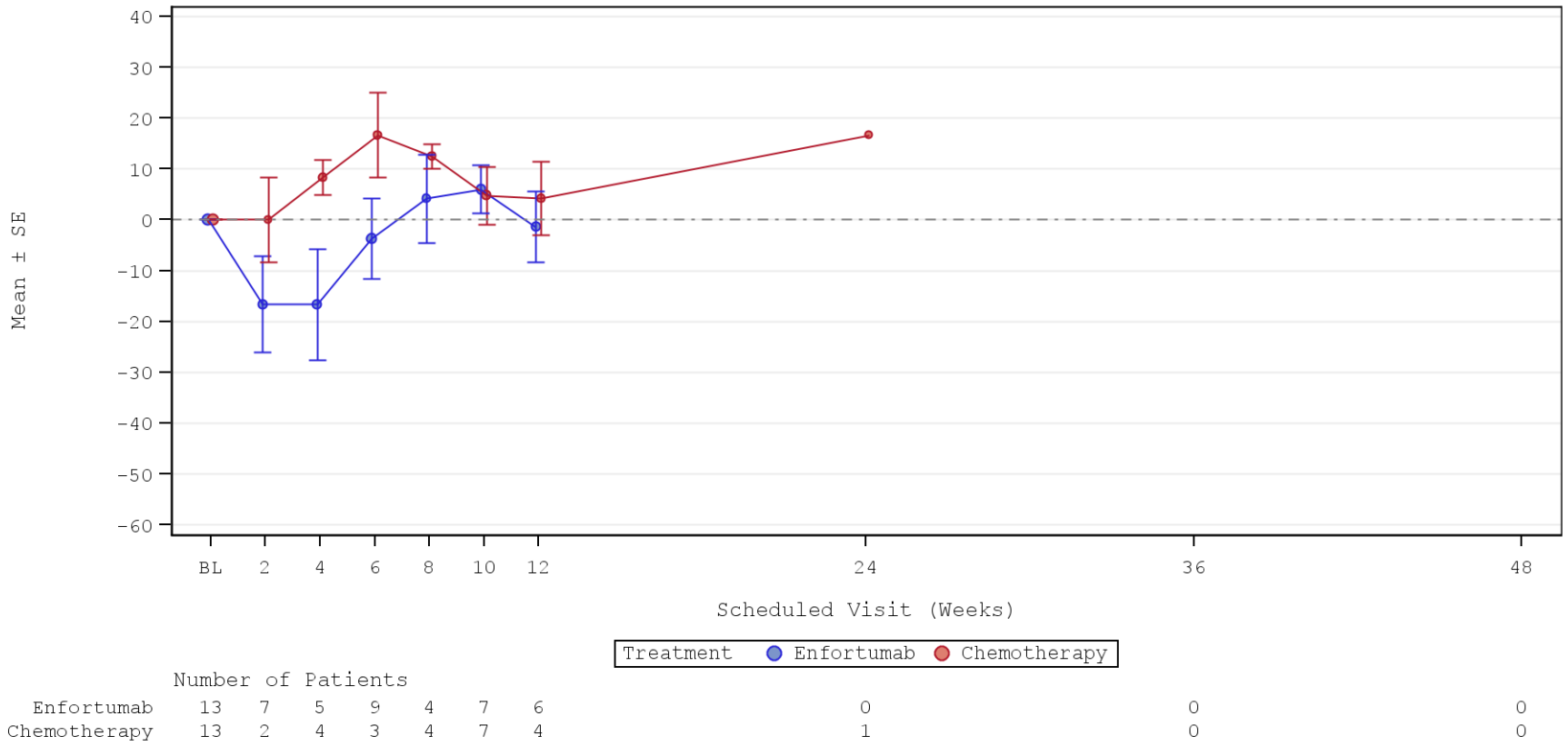



Abbildung 155: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „Emotionale Funktion“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

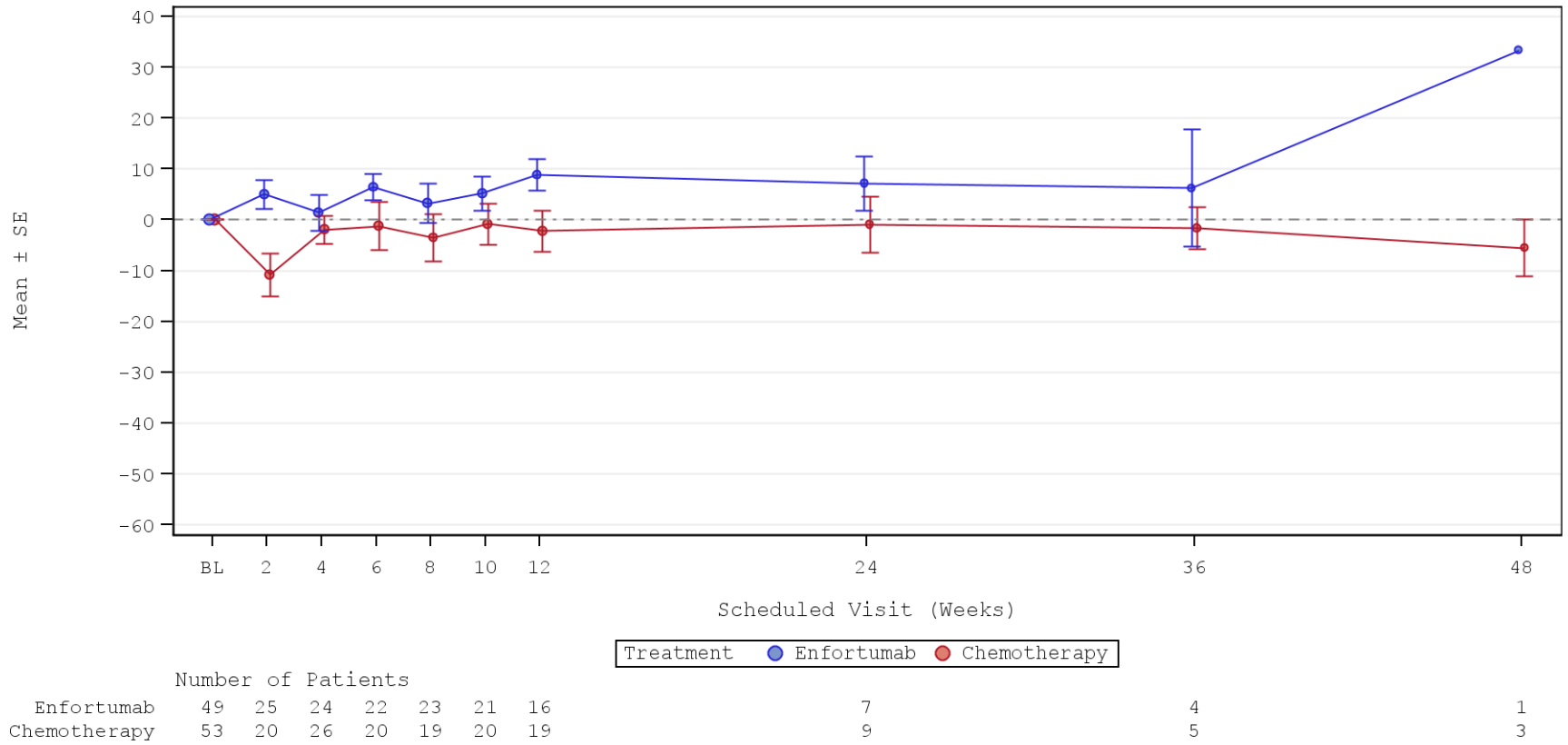



Abbildung 156: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „Emotionale Funktion“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

### 1.5.6.4.4 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLC-C30 – Kognitive Funktion“ – RCT

Tabelle 1-118: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)** | | | | | |
| ***Alter-1*** | | | | | |
| < 65 Jahre | 8/26 (30,8) | 8,18 [2,14; n. e.] | 10/23 (43,5) | 0,76 [0,33; n. e.] | 0,33 [0,13; 0,83] p = 0,0136 |
| ≥ 65 Jahre | 18/47 (38,3) | 1,74 [0,69; n. e.] | 22/55 (40,0) | 1,61 [0,79; n. e.] | 1,04 [0,56; 1,94] p = 0,9374 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0444** |
| | | | | | |
| ***Alter-2*** | | | | | |
| < 75 Jahre | 17/57 (29,8) | 8,18 [2,14; n. e.] | 26/57 (45,6) | 0,99 [0,62; 2,50] | 0,42 [0,23; 0,78] p = 0,0048 |
| ≥ 75 Jahre | 9/16 (56,3) | 0,69 [0,30; 1,48] | 6/21 (28,6) | n. e. [0,62; n. e.] | 3,53 [1,24; 10,04] p = 0,0368 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0007** |

Quelle: (23)
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: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.

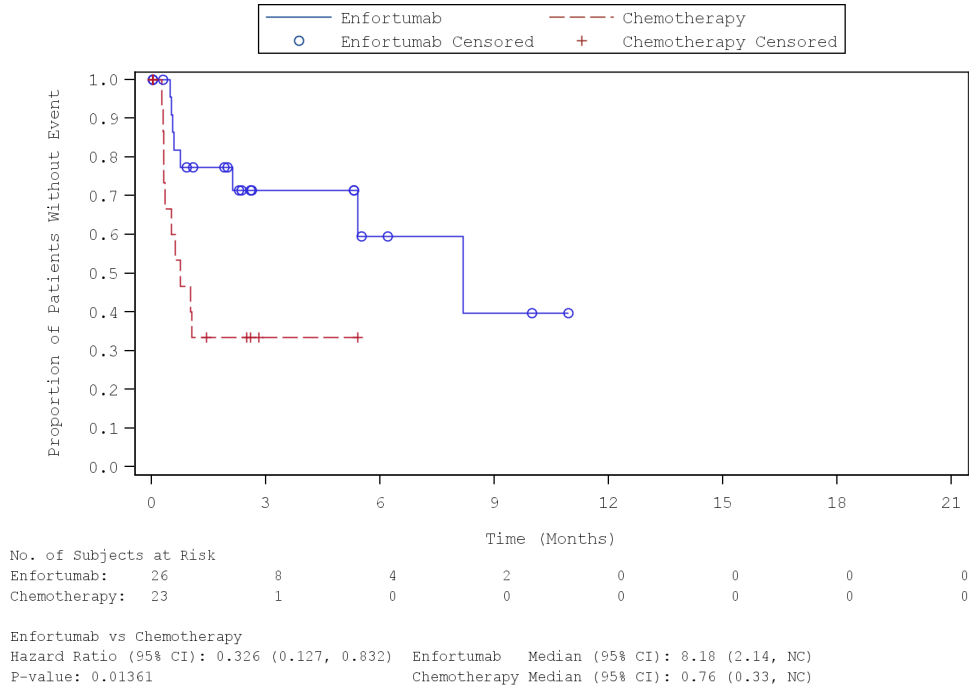



Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

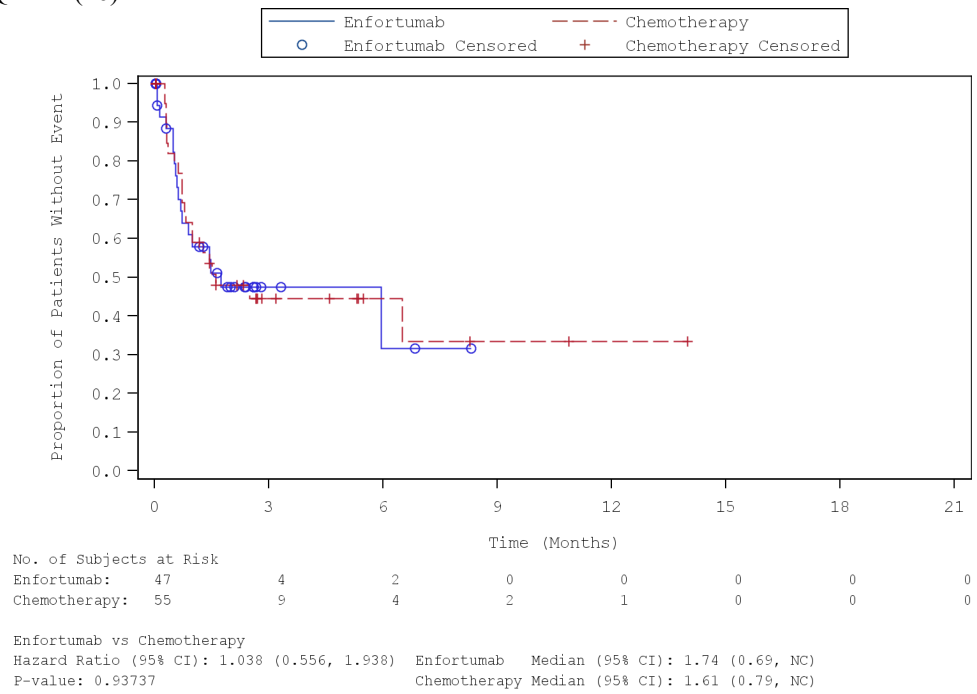



Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

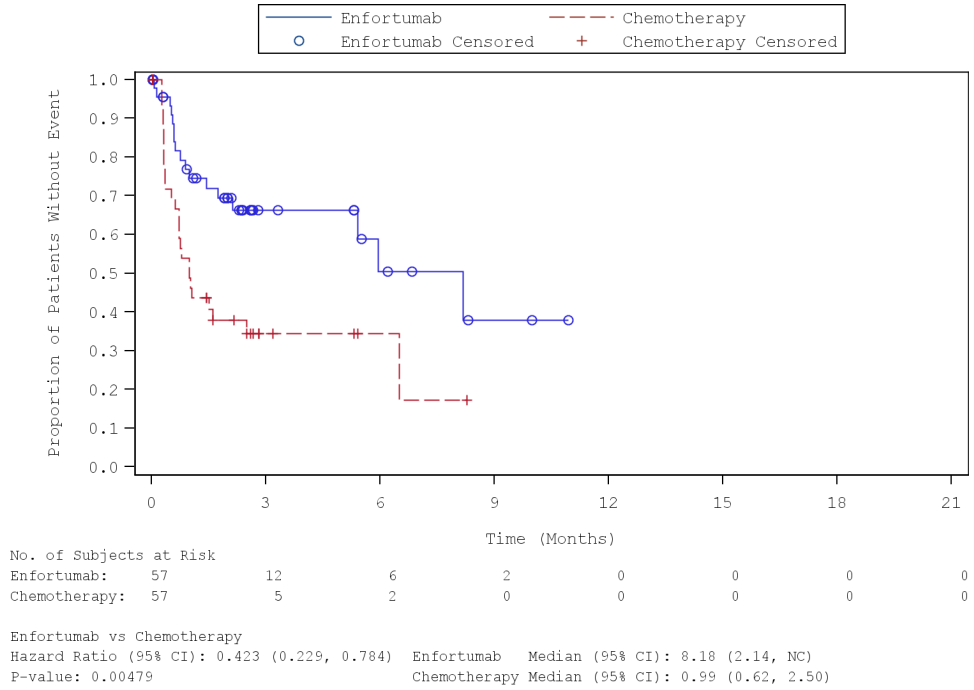



Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

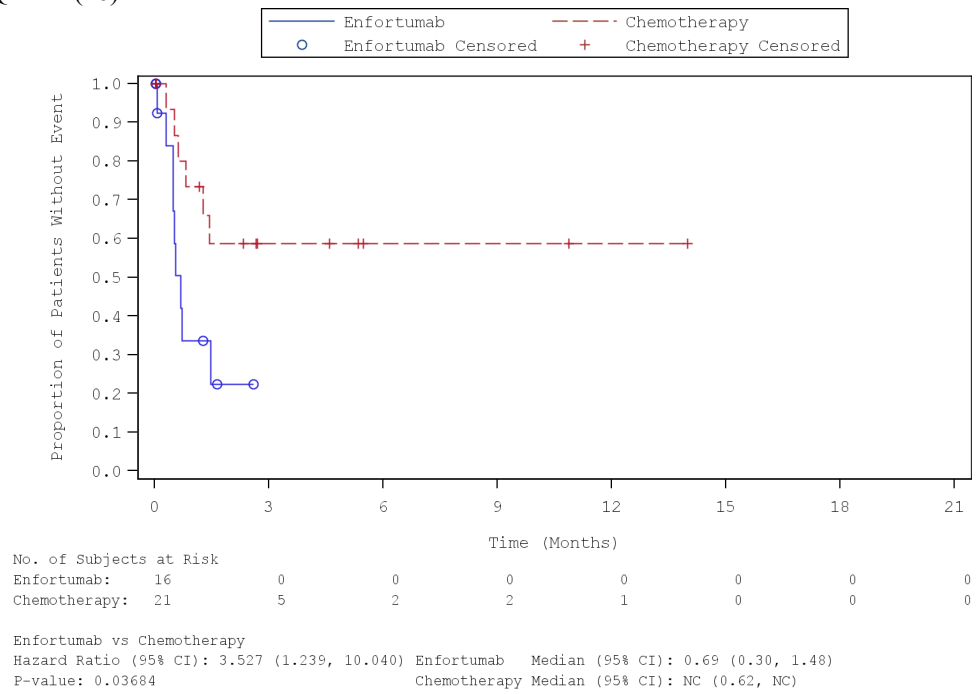



Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion (Zeit bis zur Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (26)

Tabelle 1-119: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Kognitive Funktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie** | **Enfortumab Vedotin** | | | **Vinflunin** | | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N[a]** | ***Baseline* Mittelwert (SD)** | **Delta LS-*Mean* (SE)** | **N[a]** | ***Baseline* Mittelwert (SD)** | **Delta LS-*Mean* (SE)** | **LS-MD (95 %-KI) p-Wert** | **Hedges' g (95 %-KI)** |
| **Kognitive Funktion** | | | | | | | | |
| ***Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung*** | | | | | | | | |
| Responder | 11 | 93,94 (11,24) | -14,14 (3,38) | 8 | 87,50 (17,25) | -3,97 (3,85) | -10,17 [-20,31; -0,02] p = 0,0496 | -0,50 [-1,38; 0,39] |
| Non-Responder | 38 | 82,02 (21,71) | 3,69 (1,76) | 35 | 74,76 (26,31) | 0,06 (1,85) | 3,64 [-1,42; 8,70] p = 0,1571 | 0,22 [-0,24; 0,68] |
| **Interaktions-p-Wert** | | | | | | | **p = 0,0213** | – |

Quelle: (27)

Abkürzungen: LS-MD: *Least Square-Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler (*standard error*).

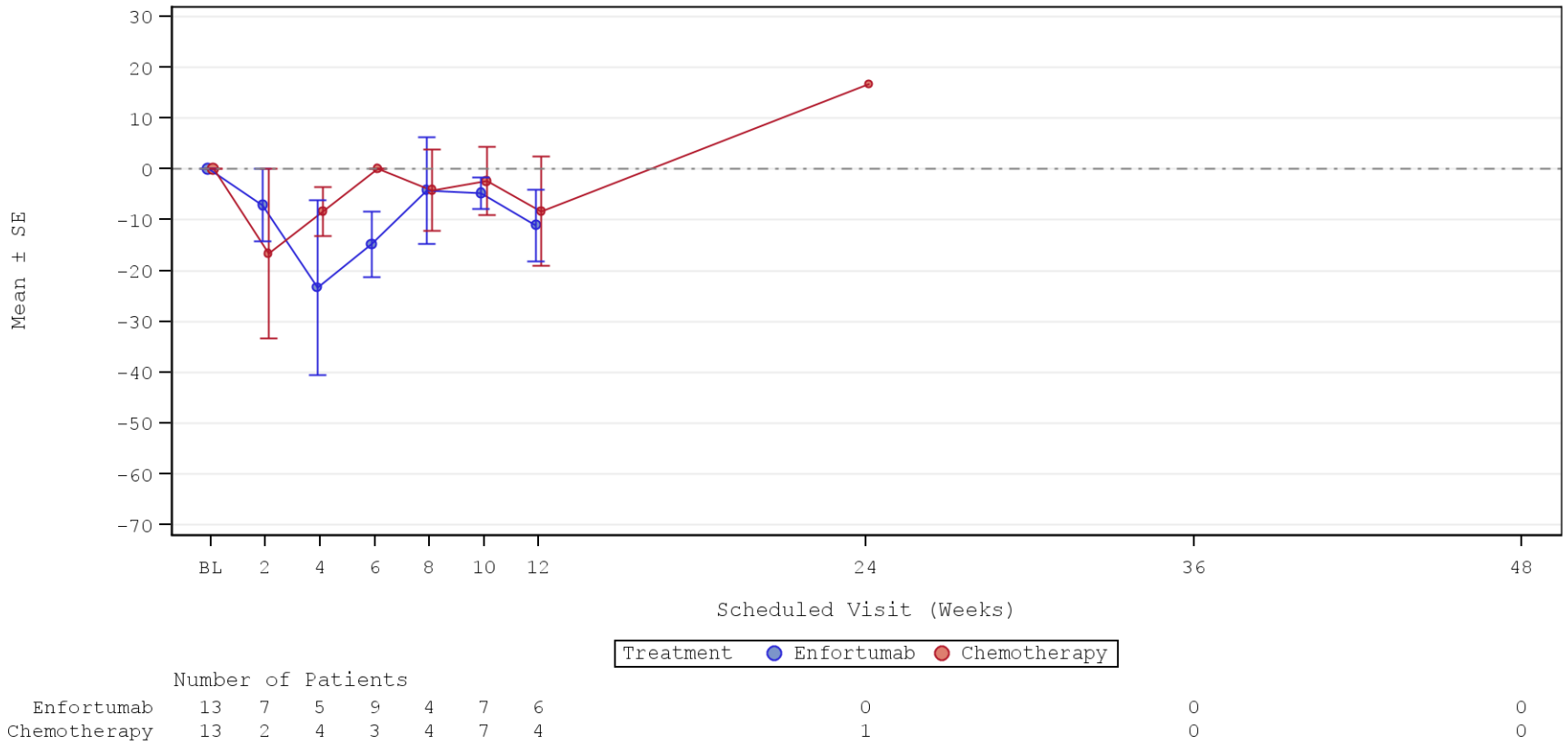



Abbildung 161: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

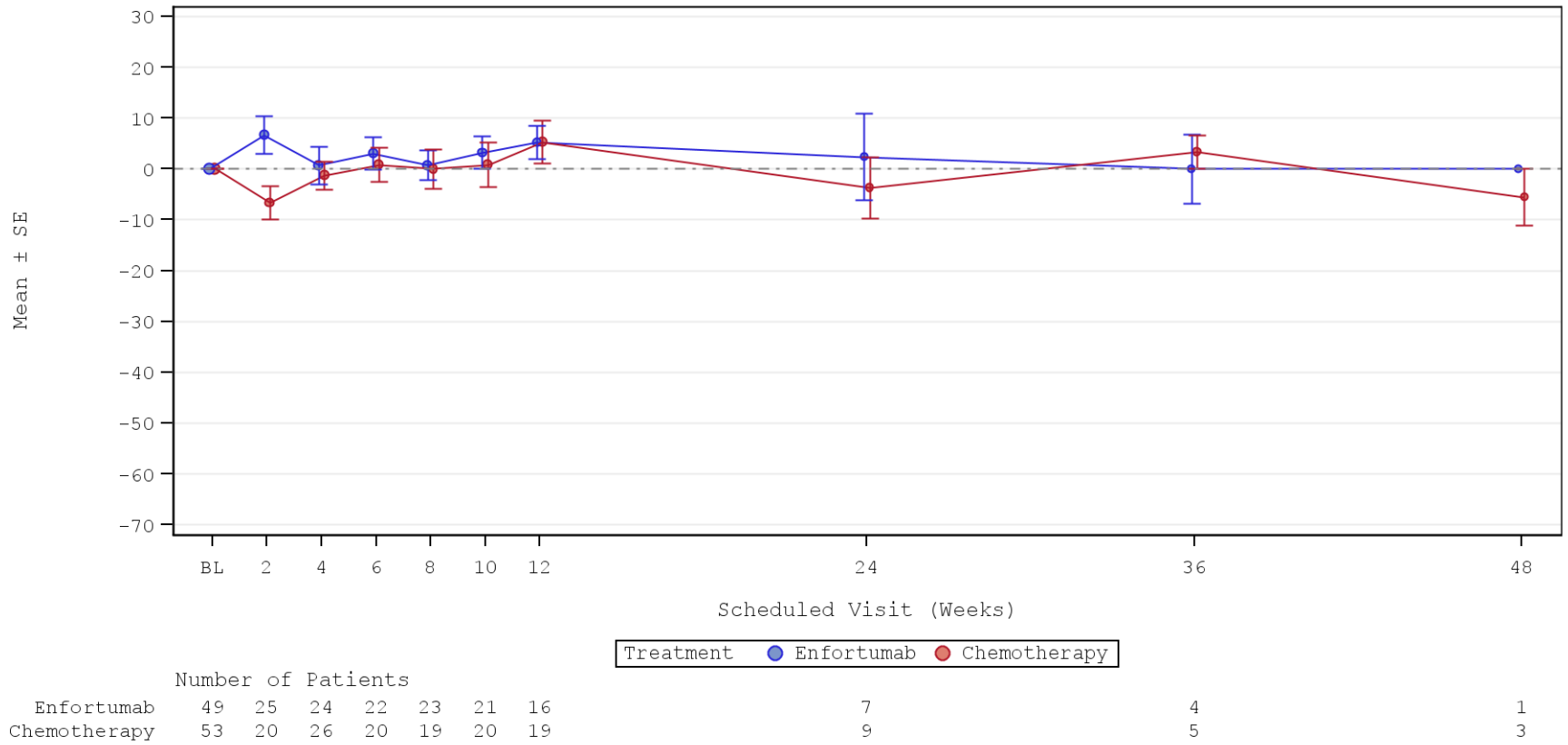



Abbildung 162: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „Kognitive Funktion“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

### 1.5.6.4.5 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLC-C30 – Soziale Funktion“ – RCT

Tabelle 1-120: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Soziale Funktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS; MMRM-Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie** | **Enfortumab Vedotin** | | | **Vinflunin** | | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **N[a]** | ***Baseline* Mittelwert (SD)** | **Delta LS-*Mean* (SE)** | **N[a]** | ***Baseline* Mittelwert (SD)** | **Delta LS-*Mean* (SE)** | **LS-MD (95 %-KI) p-Wert** | **Hedges' g (95 %-KI)** |
| **Soziale Funktion** | | | | | | | | |
| ***Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung*** | | | | | | | | |
| Responder | 11 | 87,88 (23,68) | -24,02 (4,84) | 8 | 72,92 (35,57) | -11,75 (5,51) | -12,27 [-26,79; 2,25] p = 0,0969 | -0,39 [-1,27; 0,49] |
| Non-Responder | 38 | 75,00 (30,45) | 1,76 (2,54) | 35 | 71,43 (27,88) | -12,16 (2,66) | 13,92 [6,63; 21,20] p = 0,0003 | 0,66 [0,20; 1,13] |
| **Interaktions-p-Wert** | | | | | | | **p = 0,0176** | – |
| | | | | | | | | |
| ***ECOG PS*** | | | | | | | | |
| 0 | 20 | 82,50 (30,34) | -9,18 (3,47) | 15 | 82,22 (28,50) | -10,42 (4,04) | 1,23 [-9,31; 11,78] p = 0,8171 | 0,05 [-0,60; 0,70] |
| 1 | 32 | 77,08 (28,32) | -0,02 (2,92) | 32 | 66,67 (27,76) | -13,09 (2,87) | 13,07 [4,96; 21,17] p = 0,0018 | 0,59 [0,10; 1,09] |
| **Interaktions-p-Wert** | | | | | | | **p = 0,0371** | – |

Quelle: (27)

Abkürzungen: LS-MD: *Least Square-Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler (*standard error*).

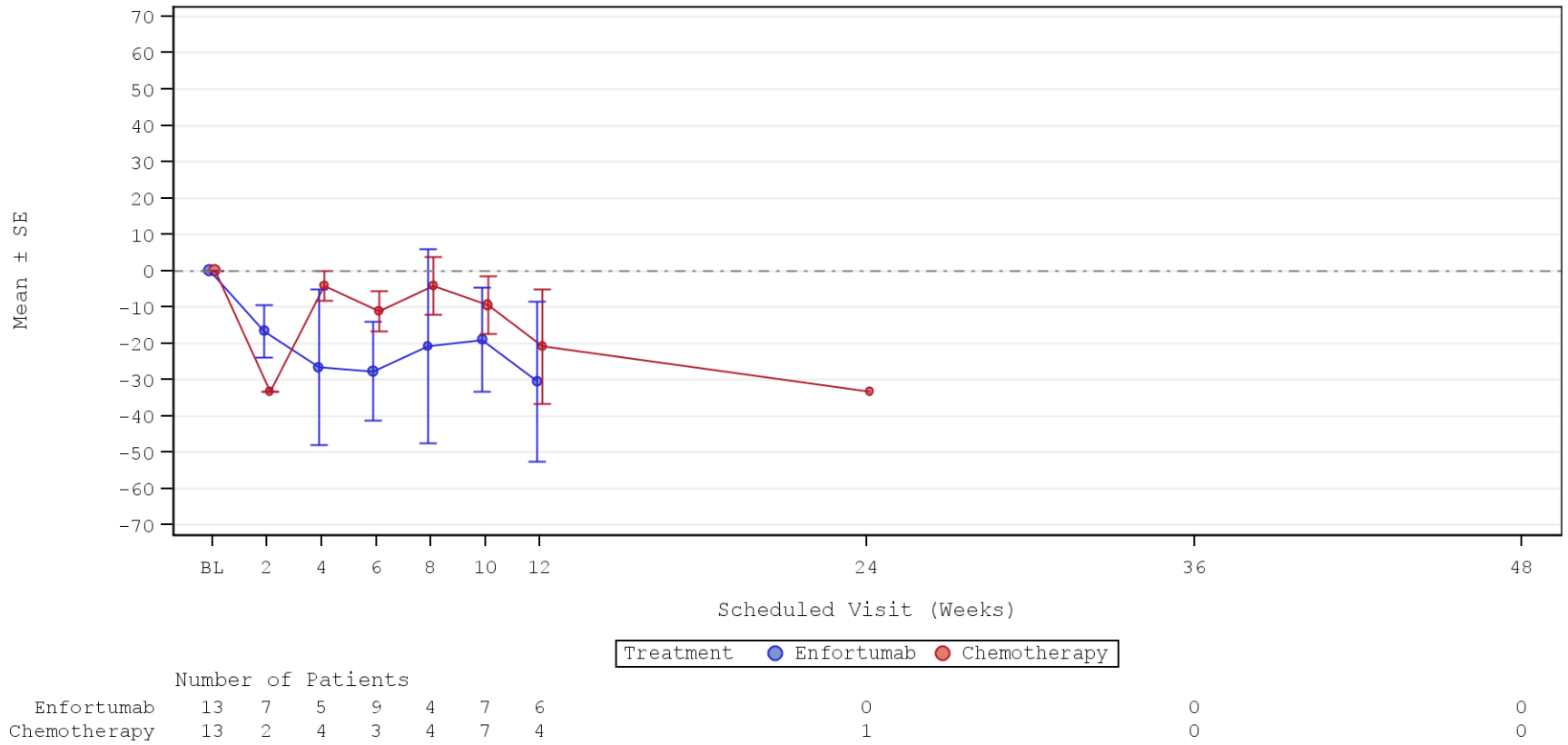



Abbildung 163: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Responder)“ für den Endpunkt „Soziale Funktion“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

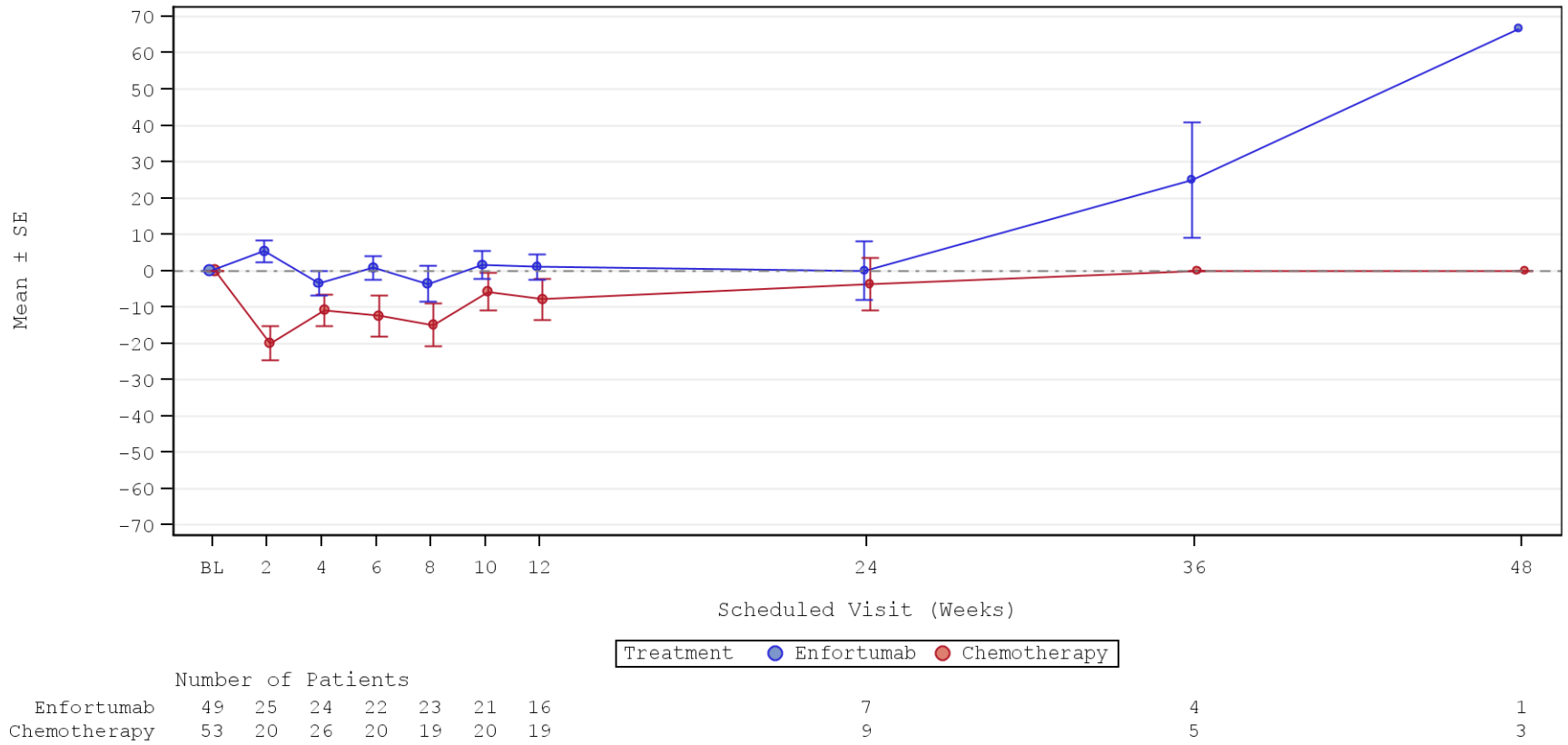
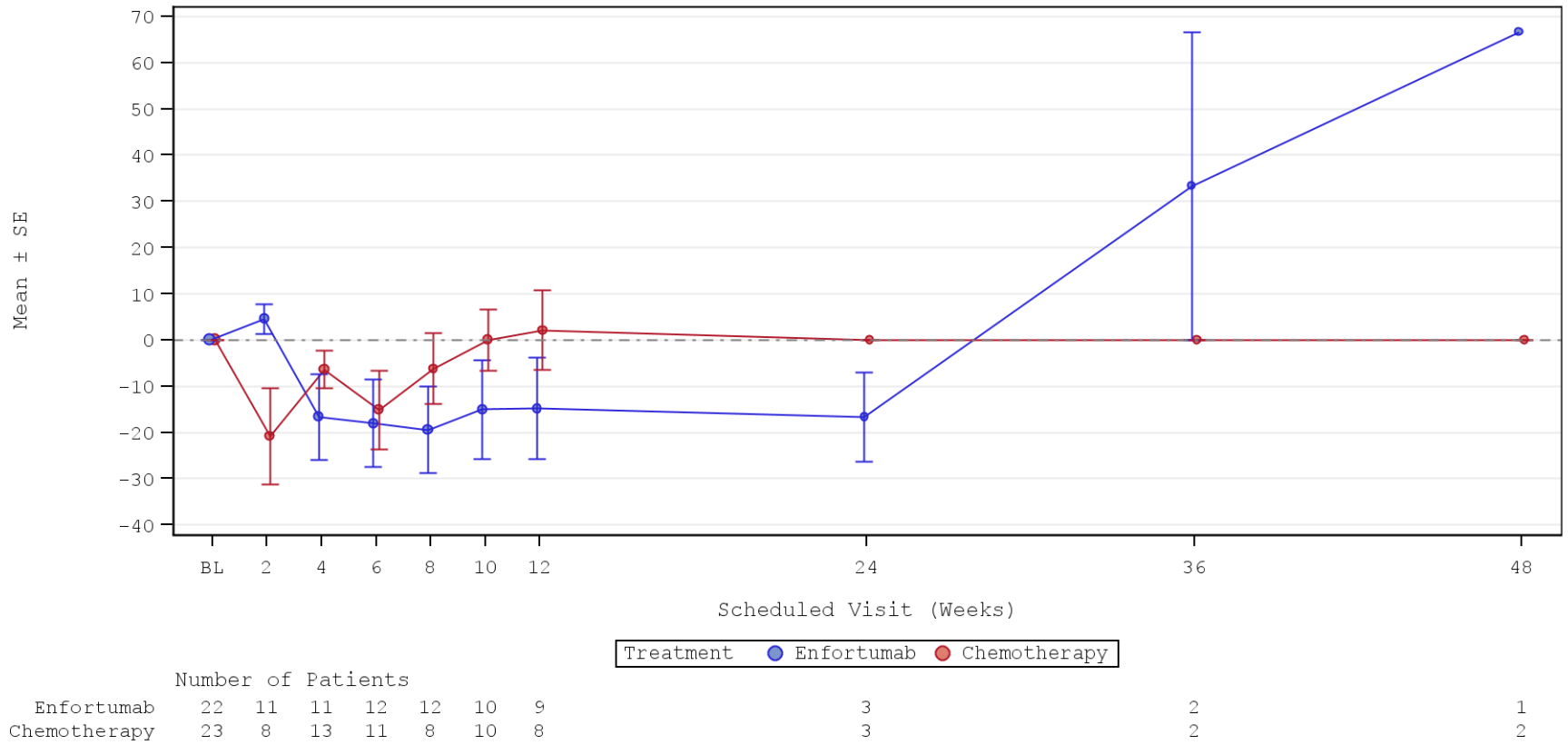



Abbildung 164: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „Bestes Ansprechen auf vorherige PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung (Non-Responder)“ für den Endpunkt „Soziale Funktion“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)




| Number of Patients | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Enfortumab | 22 | 11 | 11 | 12 | 12 | 10 | 9 | 3 | 2 | 1 |
| Chemotherapy | 23 | 8 | 13 | 11 | 8 | 10 | 8 | 3 | 2 | 2 |

Abbildung 165: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „Soziale Funktion“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

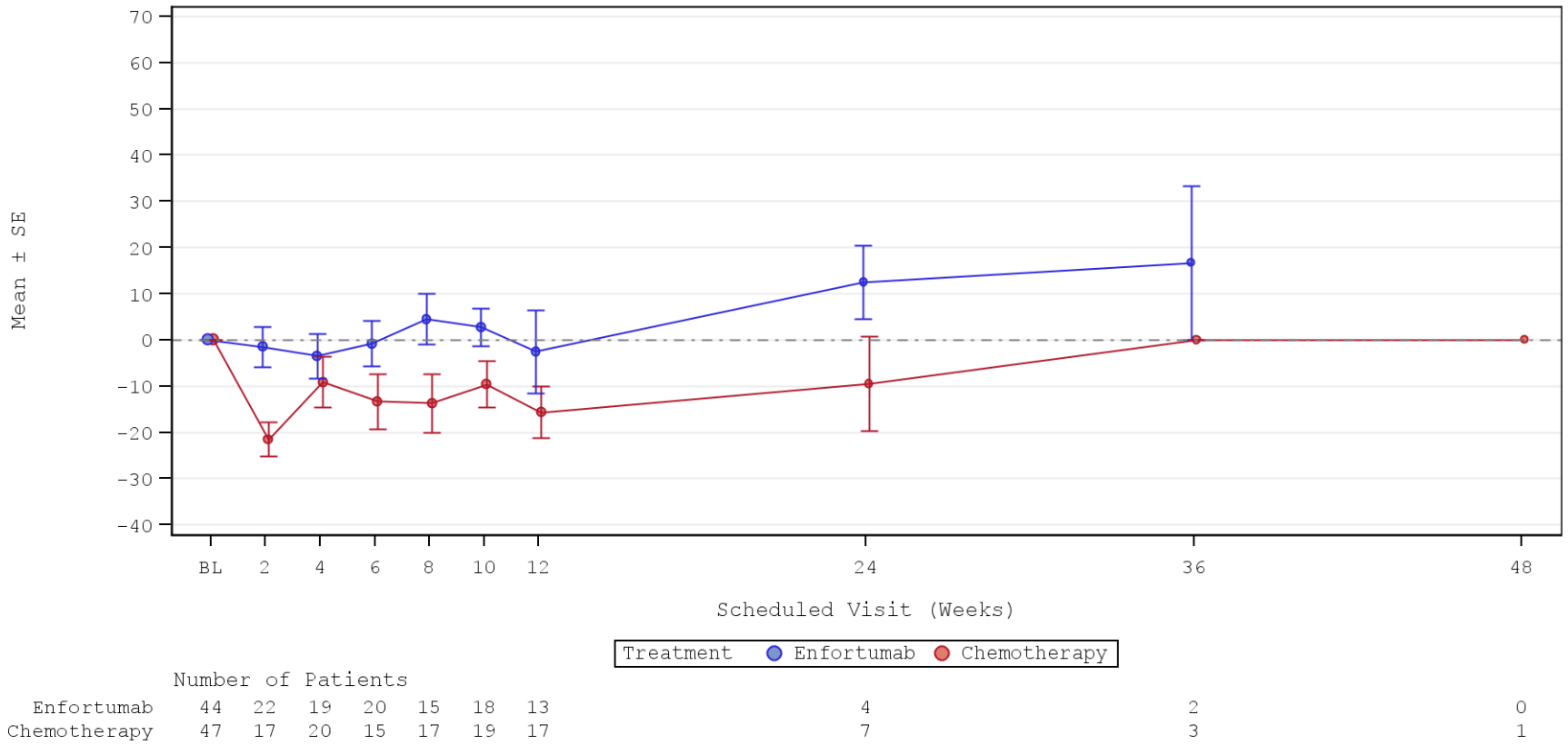



Abbildung 166: Graphische Darstellung des Verlaufs für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „Soziale Funktion“ (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (28)

### 1.5.6.5 Subgruppenanalysen zur „Sicherheit“ – RCT

#### 1.5.6.5.1 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse einschließlich SOC und PT“ – RCT

Tabelle 1-121: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Unerwünschte Ereignisse** | | | | | |
| ***Region*** | | | | | |
| Westeuropa | 63/65 (96,9) | 0,23 [0,13; 0,26] | 70/71 (98,6) | 0,07 [0,07; 0,13] | 0,62 [0,44; 0,88] p = 0,0094 |
| Sonstige | 6/6 (100,0) | 0,15 [0,07; n. e.] | 4/4 (100,0) | 0,82 [0,16; n. e.] | 2,45 [0,68; 8,82] p = 0,0733 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0435** |
| | | | | | |
| **Unerwünschte Ereignisse - progressionsbereinigt** | | | | | |
| ***Region*** | | | | | |
| Westeuropa | 62/65 (95,4) | 0,23 [0,13; 0,26] | 70/71 (98,6) | 0,07 [0,07; 0,13] | 0,64 [0,45; 0,90] p = 0,0138 |
| Sonstige | 6/6 (100,0) | 0,15 [0,07; n. e.] | 4/4 (100,0) | 0,82 [0,16; n. e.] | 2,48 [0,69; 8,92] p = 0,0733 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0450** |

Quelle: (35, 36)
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: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse.

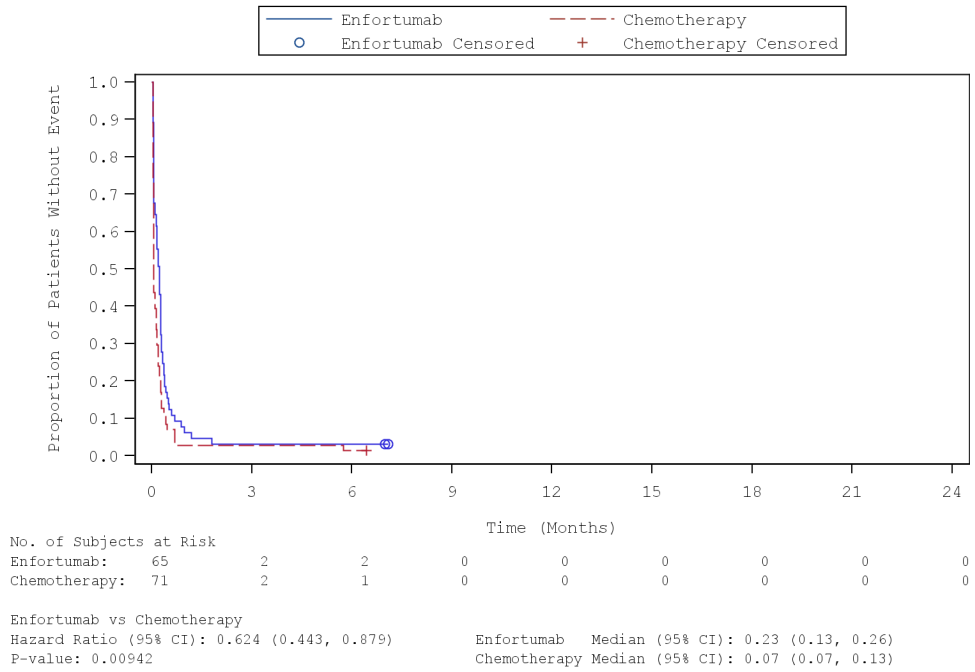



Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (39)

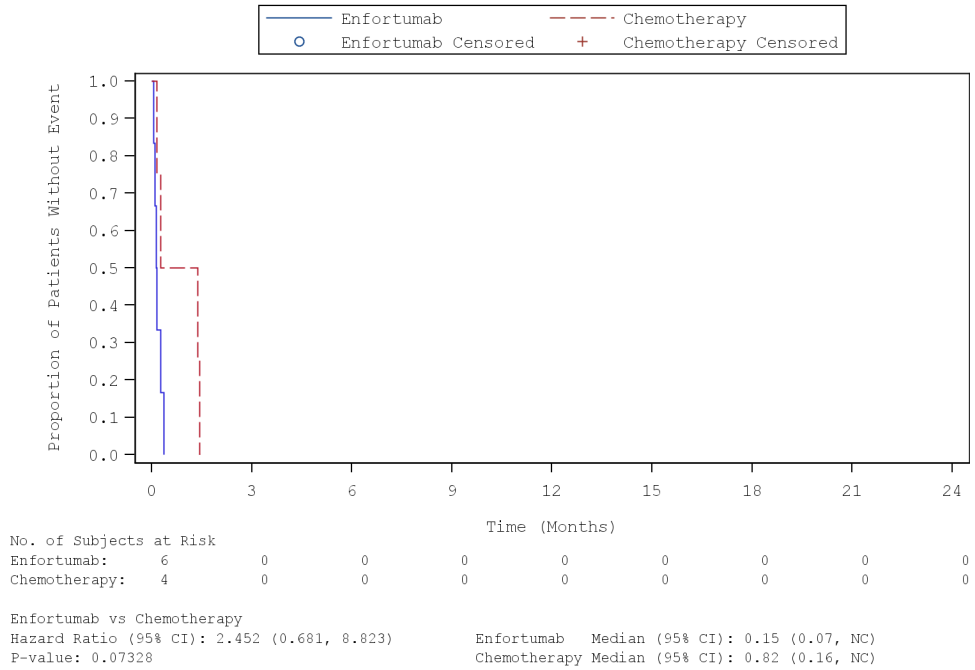



Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (39)

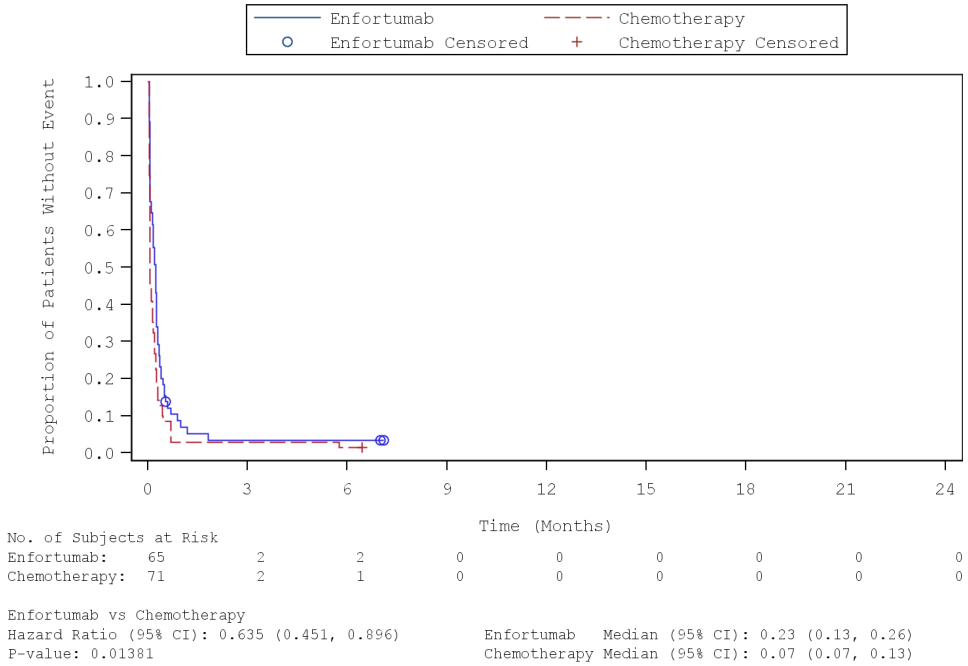



Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (40)

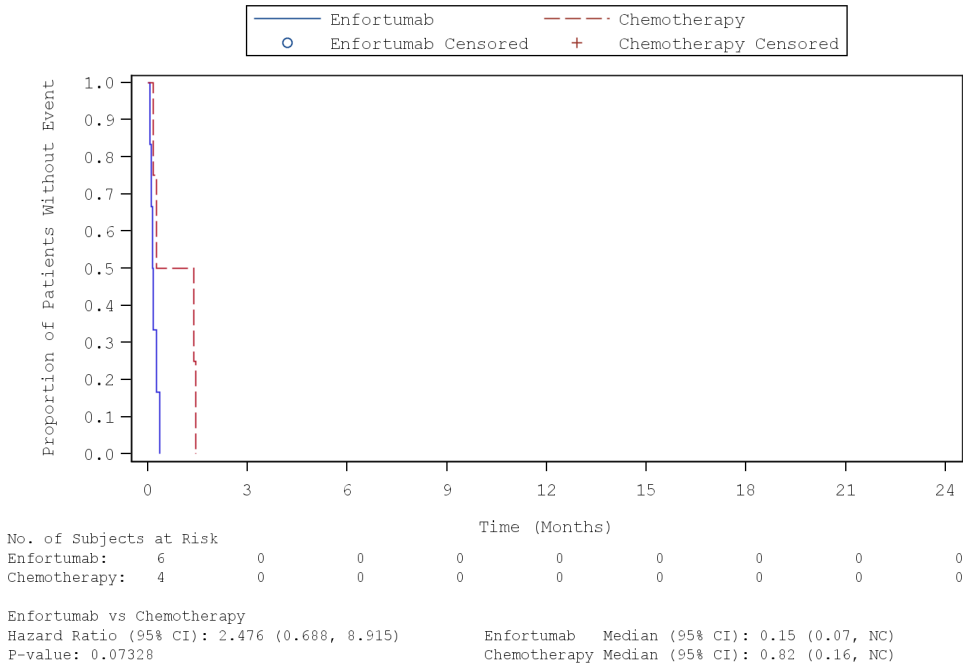



Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (40)

Tabelle 1-122: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Unerwünschte Ereignisse** | | | | | |
| ***Region*** | | | | | |
| Westeuropa | 63/65 (96,9) | 0,20 [0,13; 0,26] | 70/71 (98,6) | 0,07 [0,07; 0,10] | 0,62 [0,44; 0,87] p = 0,0085 |
| Sonstige | 6/6 (100,0) | 0,15 [0,07; n. e.] | 4/4 (100,0) | 0,82 [0,16; n. e.] | 2,53 [0,70; 9,13] p = 0,0733 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0378** |
| | | | | | |
| ***ECOG PS*** | | | | | |
| 0 | 23/25 (92,0) | 0,13 [0,07; 0,30] | 22/23 (95,7) | 0,16 [0,07; 0,26] | 1,14 [0,63; 2,05] p = 0,7441 |
| 1 | 46/46 (100,0) | 0,21 [0,13; 0,26] | 52/52 (100,0) | 0,07 [n. e.; n. e.] | 0,51 [0,34; 0,76] p = 0,0004 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0262** |
| | | | | | |
| **Unerwünschte Ereignisse - progressionsbereinigt** | | | | | |
| ***Region*** | | | | | |
| Westeuropa | 62/65 (95,4) | 0,20 [0,13; 0,26] | 70/71 (98,6) | 0,07 [0,07; 0,13] | 0,63 [0,45; 0,89] p = 0,0128 |
| Sonstige | 6/6 (100,0) | 0,15 [0,07; n. e.] | 4/4 (100,0) | 0,82 [0,16; n. e.] | 2,56 [0,71; 9,23] p = 0,0733 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0394** |
| | | | | | |
| ***ECOG PS*** | | | | | |
| 0 | 23/25 (92,0) | 0,13 [0,07; 0,30] | 22/23 (95,7) | 0,16 [0,07; 0,26] | 1,14 [0,63; 2,05] p = 0,7441 |
| 1 | 45/46 (97,8) | 0,21 [0,13; 0,26] | 52/52 (100,0) | 0,07 [0,07; 0,10] | 0,53 [0,36; 0,80] p = 0,0013 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0377** |

Quelle: (37, 38)
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: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse.

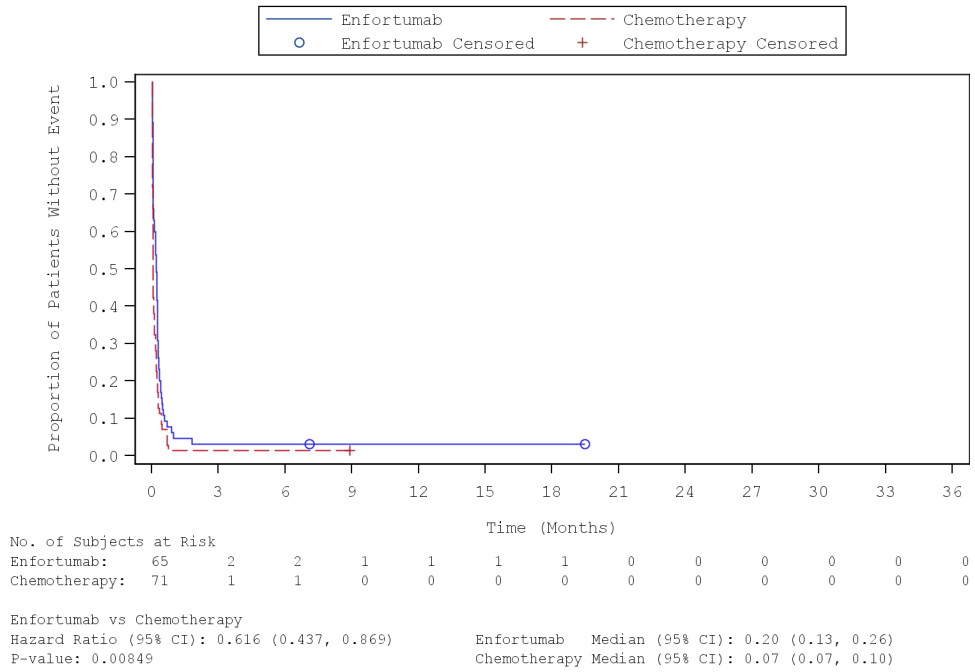



Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (37)

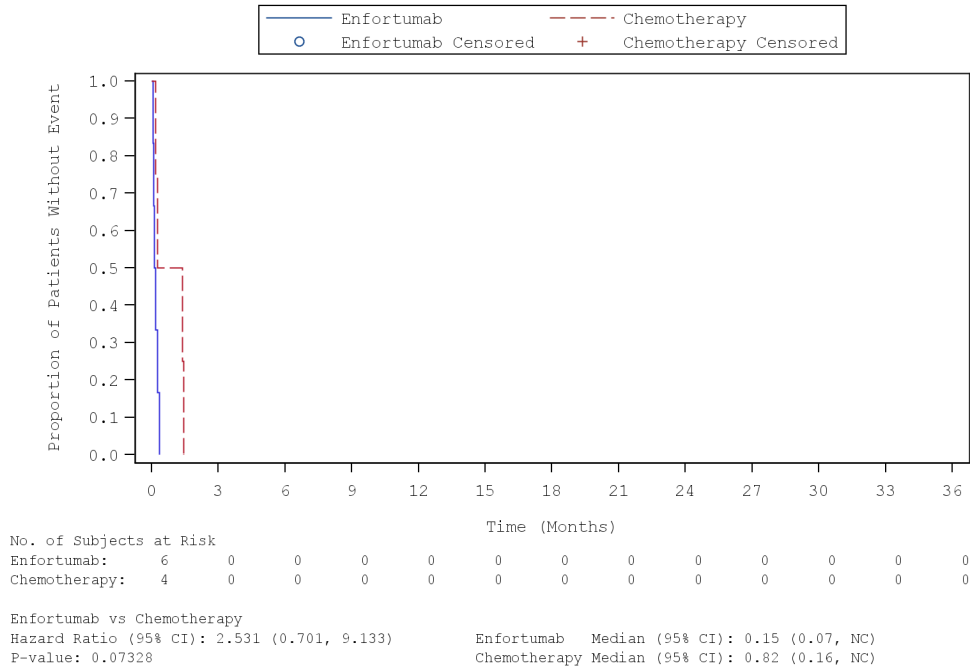



Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (37)

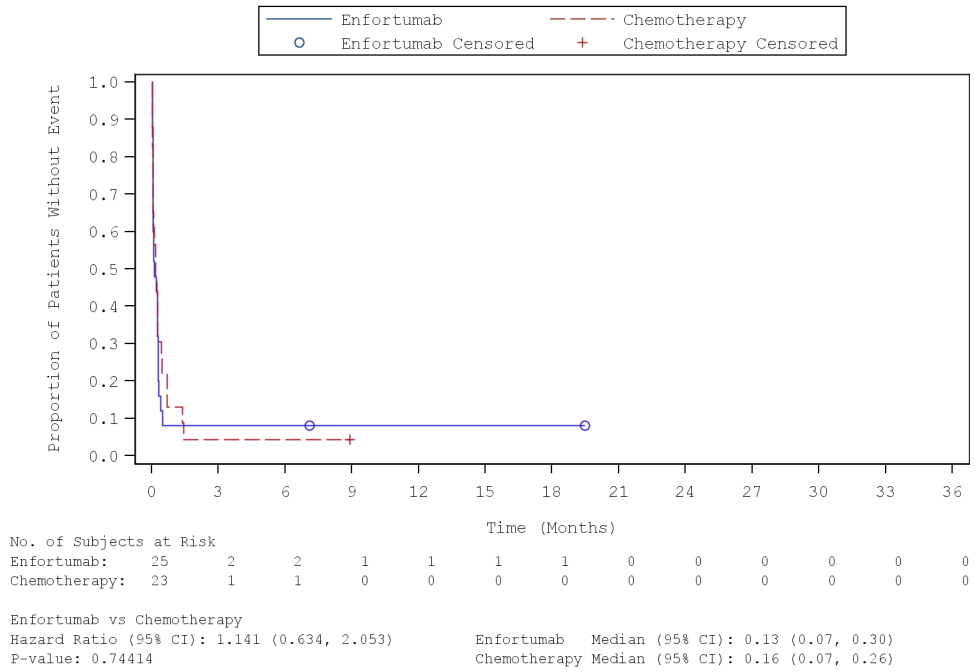



Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (37)

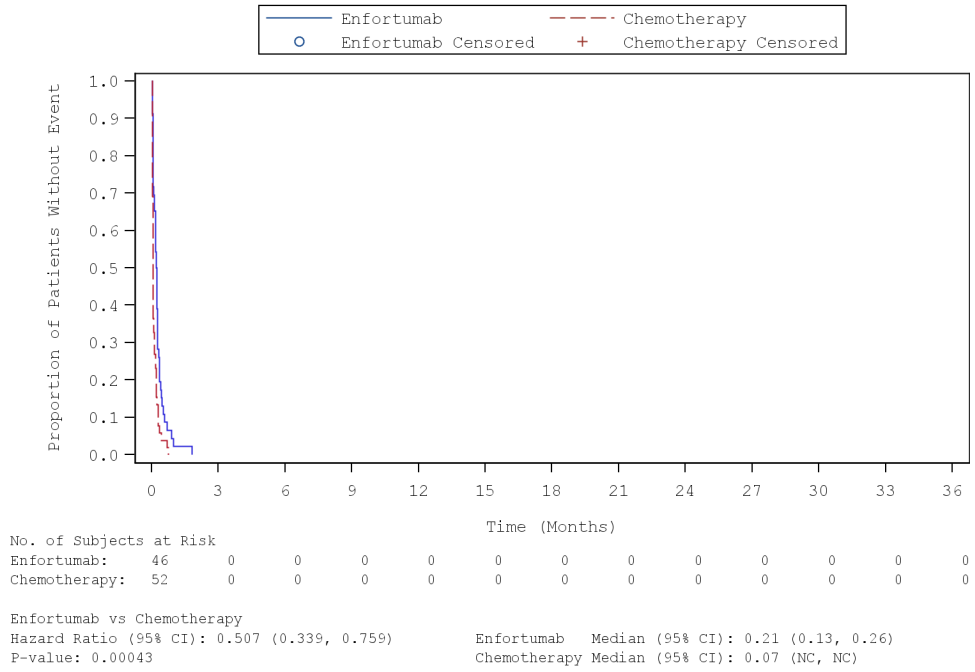



Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (37)

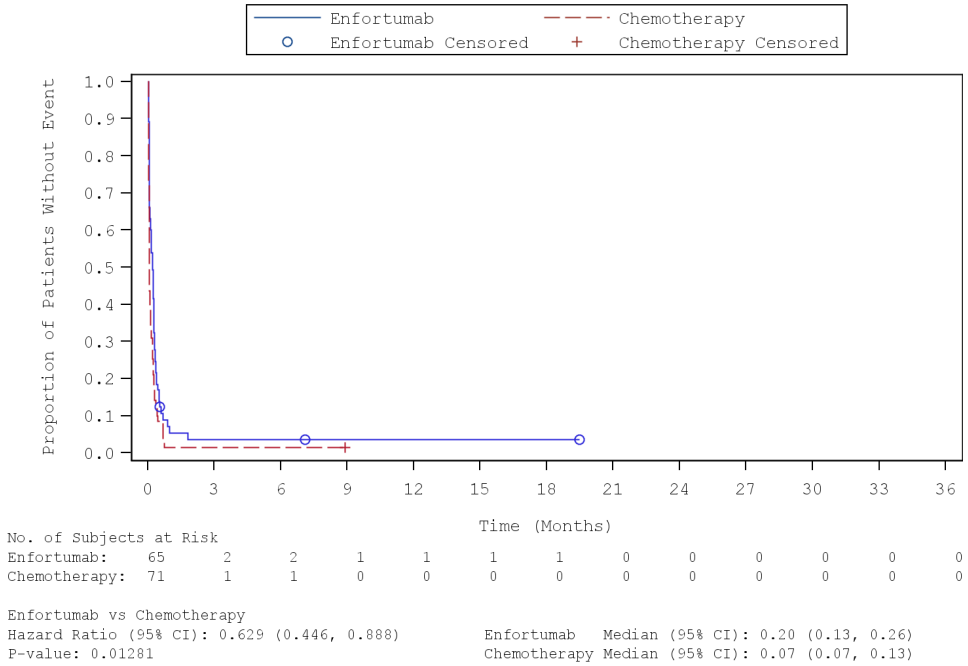



Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Westeuropa)“ für den Endpunkt „UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (38)

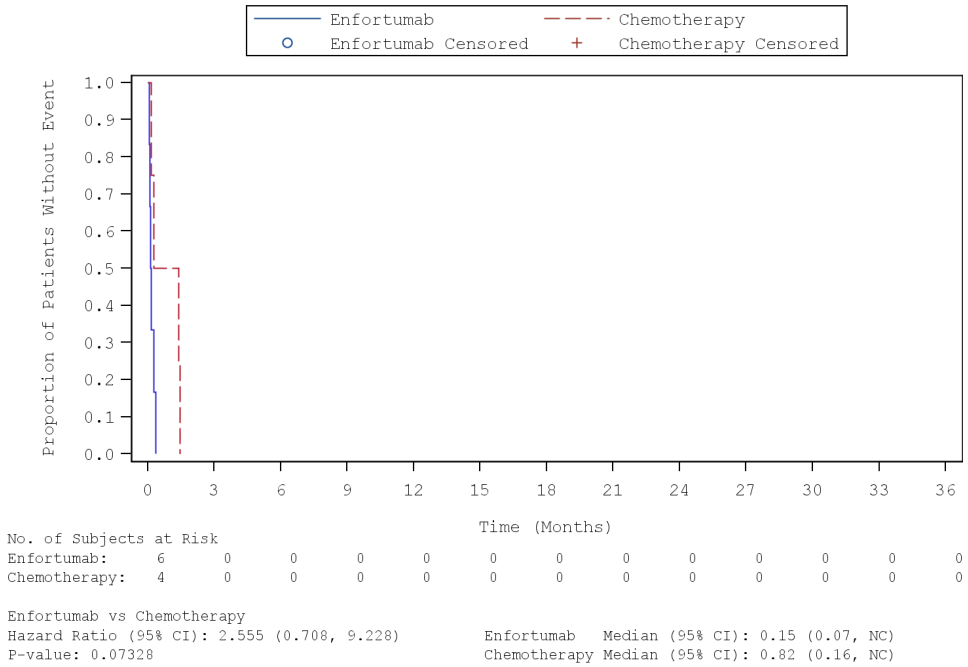



Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Region (Sonstige)“ für den Endpunkt „UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (38)

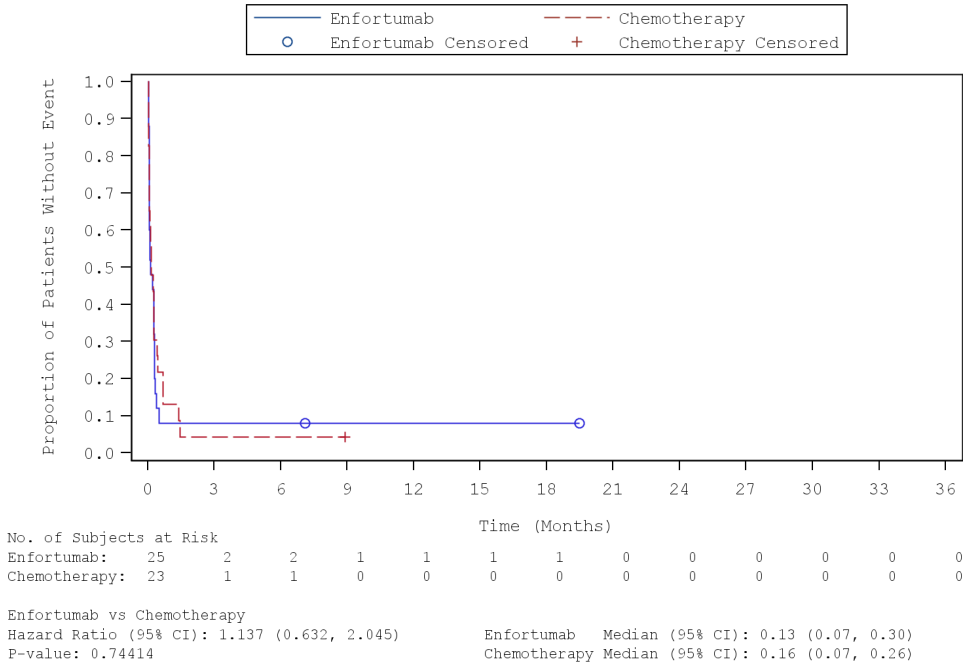



Abbildung 177: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (38)

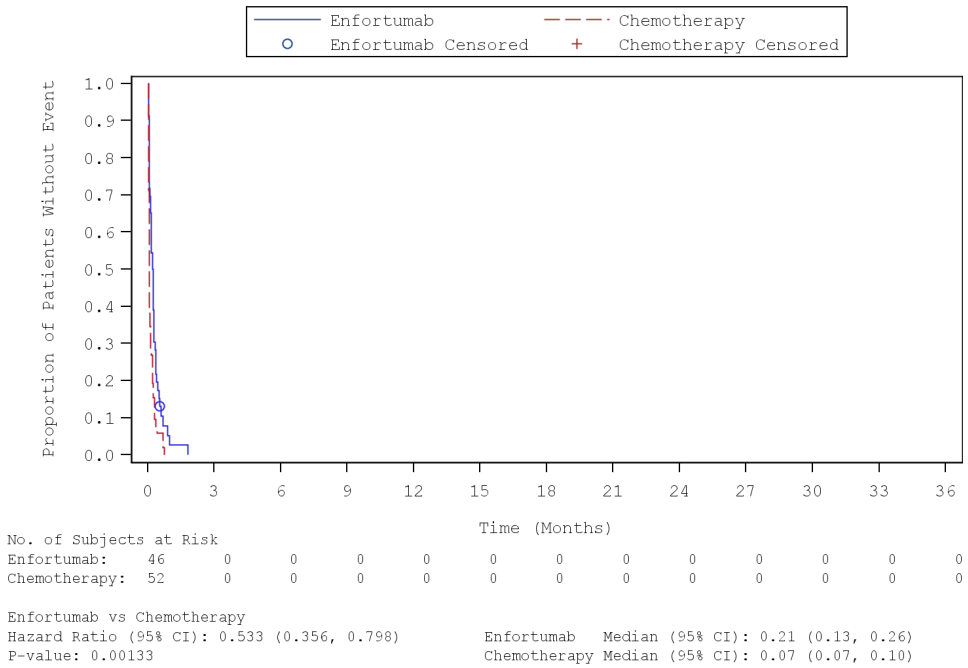



Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (38)

Tabelle 1-123: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** | | | | | |
| ***ECOG PS*** | | | | | |
| 0 | 19/25 (76,0) | 1,41 [0,79; 3,29] | 4/23 (17,4) | n. e. [n. e.; n. e.] | 7,59 [2,57; 22,42] p = 0,0001 |
| 1 | 24/46 (52,2) | 3,15 [2,20; 8,61] | 18/52 (34,6) | n. e. [6,70; n. e.] | 1,84 [1,00; 3,40] p = 0,0400 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0252** |
| | | | | | |
| ***Lebermetastasen*** | | | | | |
| Ja | 12/26 (46,2) | 3,15 [1,81; n. e.] | 10/25 (40,0) | n. e. [2,10; n. e.] | 1,40 [0,60; 3,24] p = 0,4180 |
| Nein | 31/45 (68,9) | 2,43 [1,02; 3,94] | 12/50 (24,0) | n. e. [8,61; n. e.] | 4,17 [2,13; 8,16] p < 0,0001 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0458** |

Quelle: (35)
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: CPI: Checkpoint Inhibitor; HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; SOC: *System Organ Class.*

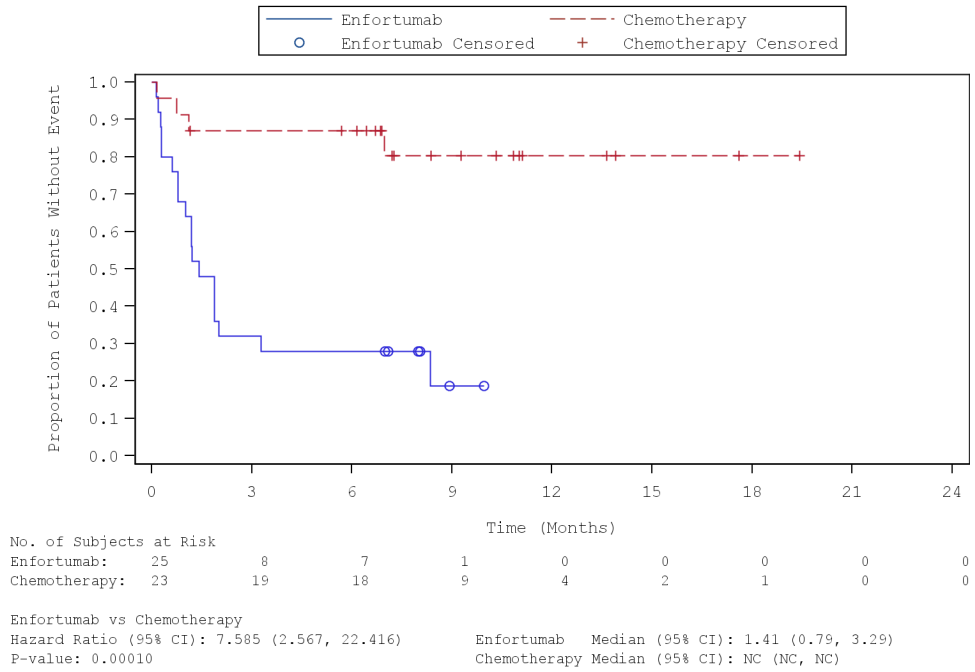



Abbildung 179: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (39)

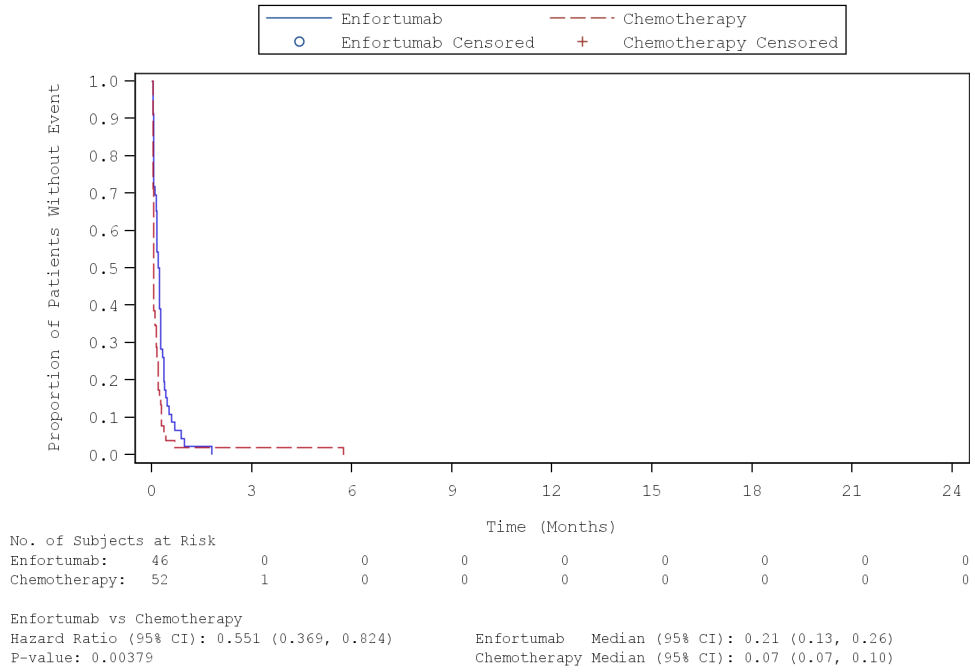



Abbildung 180: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (39)

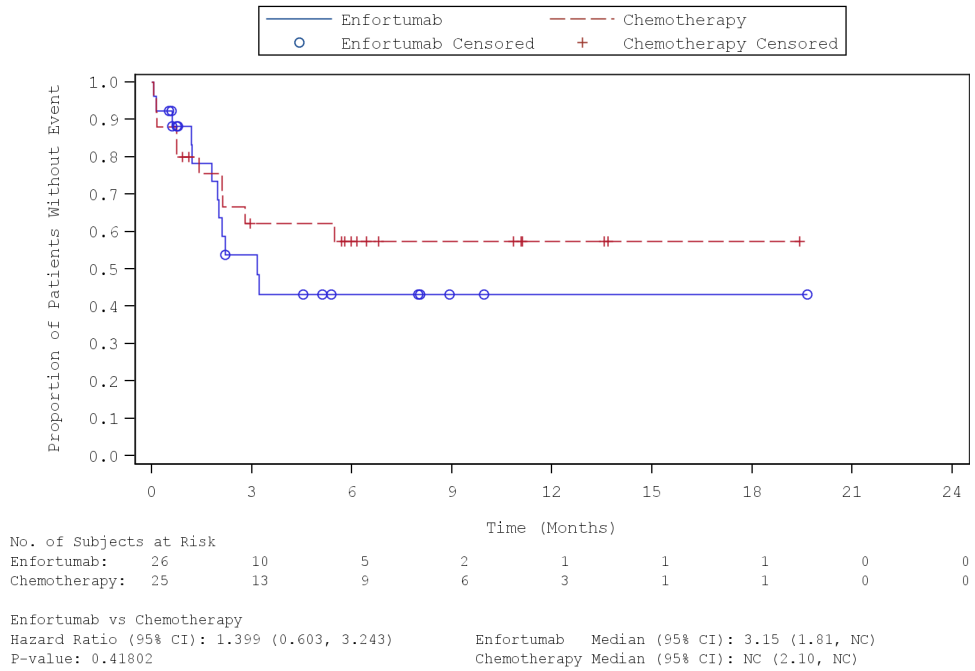



Abbildung 181: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (ja)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (39)

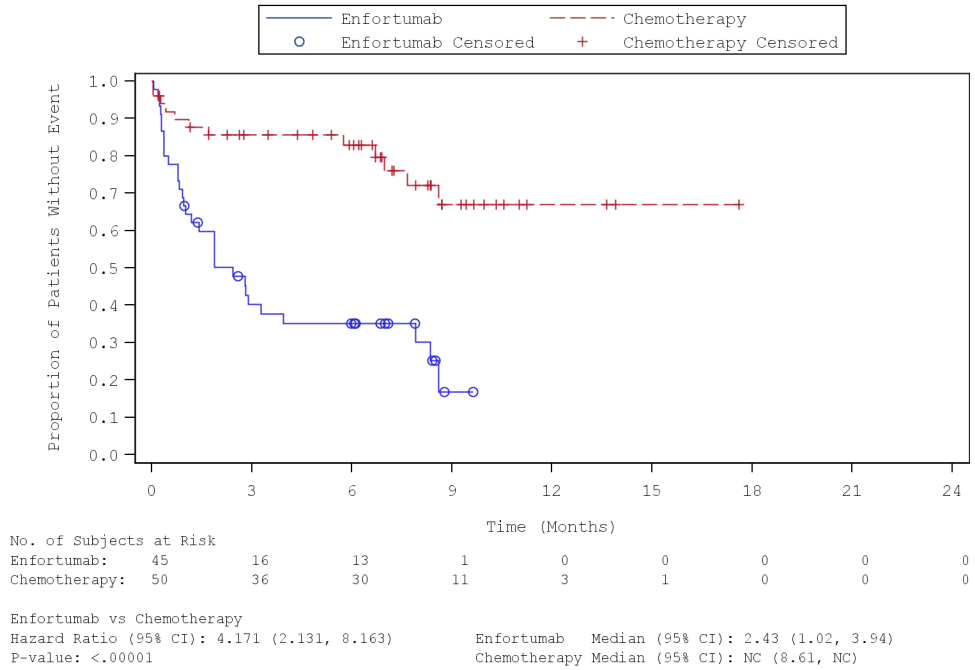



Abbildung 182: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (nein)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (39)

Tabelle 1-124: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** | | | | | |
| ***ECOG PS*** | | | | | |
| 0 | 19/25 (76,0) | 1,22 [0,79; 3,29] | 4/23 (17,4) | n. e. [n. e.; n. e.] | 7,84 [2,65; 23,17] p = 0,0001 |
| 1 | 24/46 (52,2) | 3,15 [2,10; n. e.] | 18/52 (34,6) | n. e. [6,70; n. e.] | 1,82 [0,98; 3,35] p = 0,0428 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0209** |
| | | | | | |
| ***Lebermetastasen*** | | | | | |
| Ja | 12/26 (46,2) | 3,15 [1,81; n. e.] | 10/25 (40,0) | n. e. [2,10; n. e.] | 1,41 [0,61; 3,27] p = 0,4180 |
| Nein | 31/45 (68,9) | 2,43 [0,95; 3,94] | 12/50 (24,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 4,15 [2,12; 8,12] p < 0,0001 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0485** |

Quelle: (37)
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: CPI: Checkpoint Inhibitor; HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; SOC: *System Organ Class.*

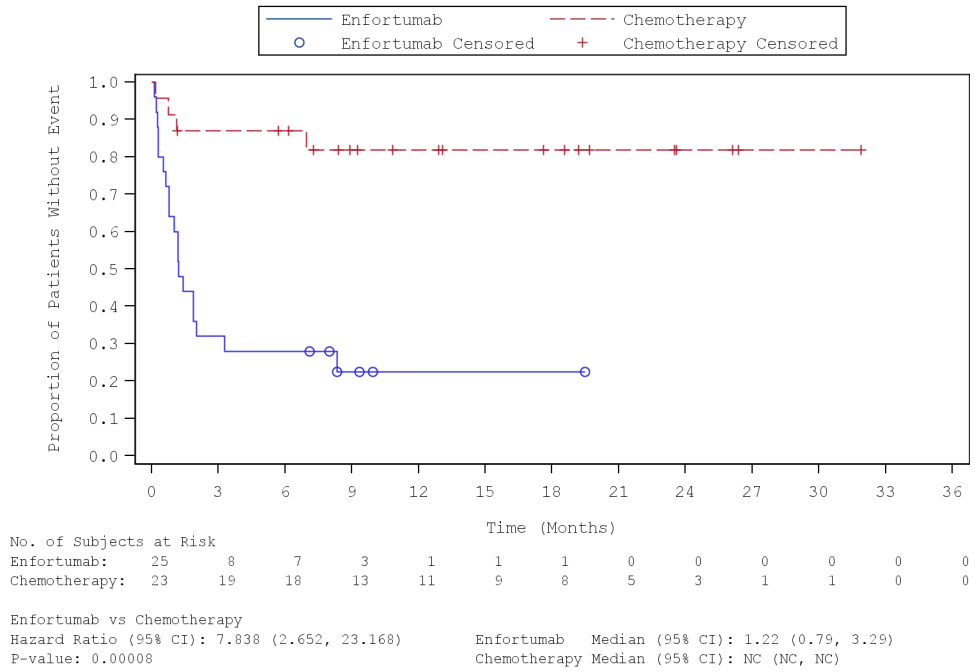



Abbildung 183: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (41)

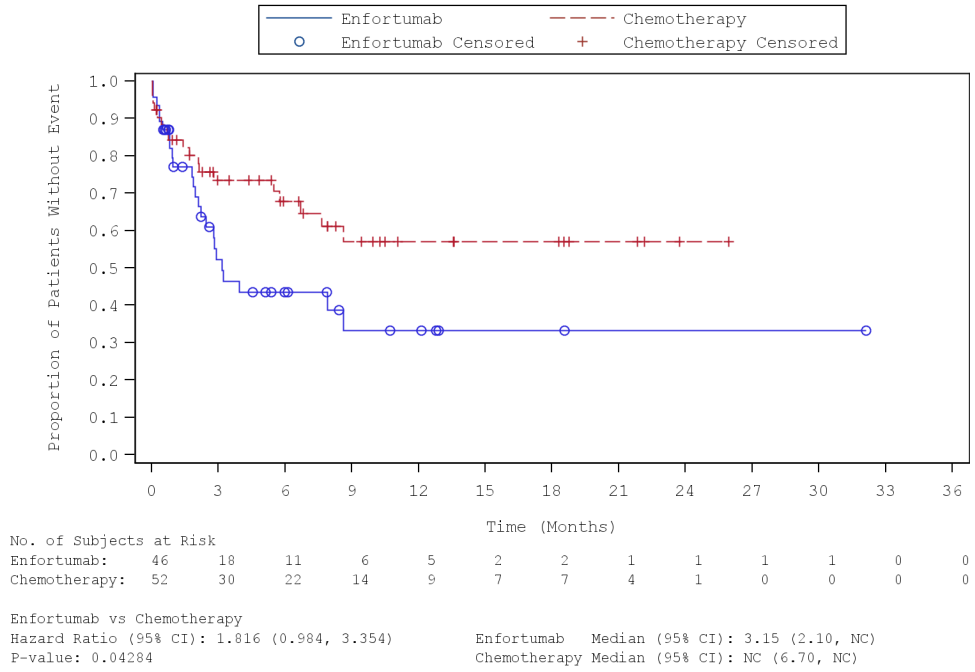



Abbildung 184: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (41)

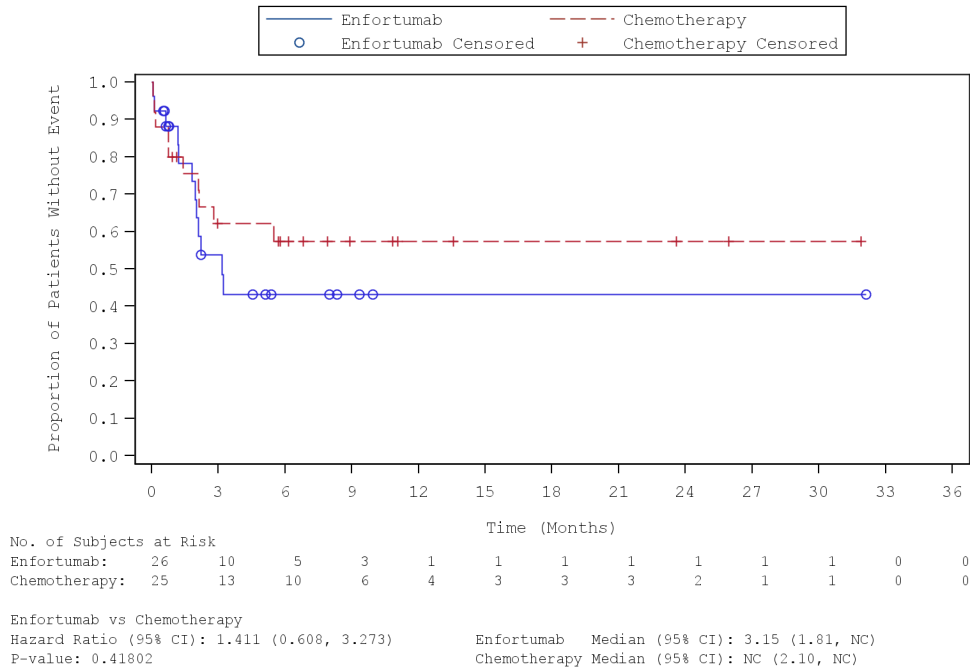



Abbildung 185: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (ja)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (41)

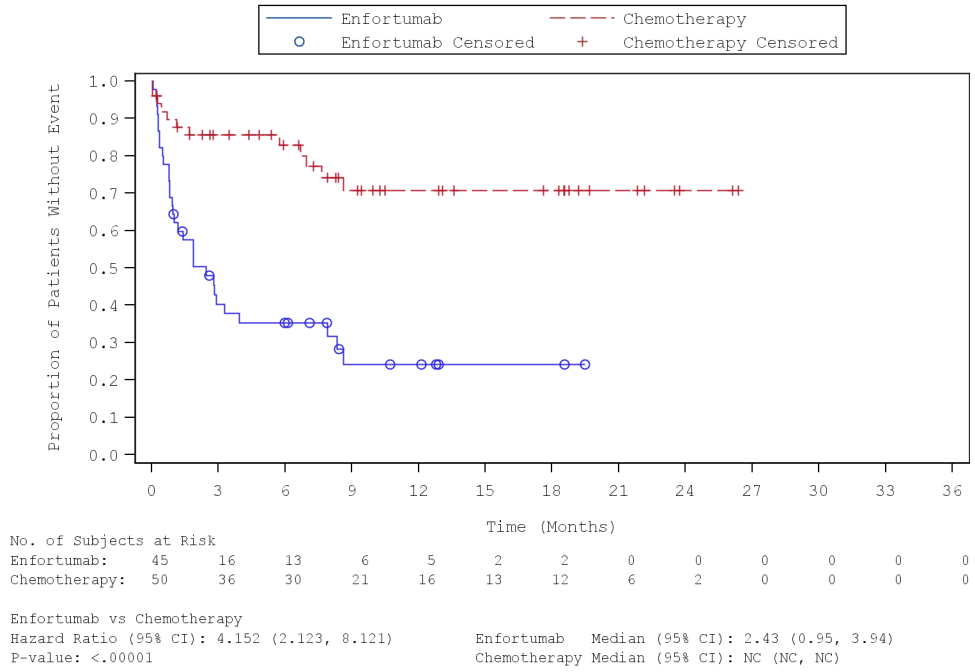



Abbildung 186: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (nein)“ für den Endpunkt „UE – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (41)

Tabelle 1-125: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „UE – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Alopezie (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) – Alopezie (PT)“** | | | | | |
| ***Lebermetastasen*** | | | | | |
| Ja | 13/26 (50,0) | 1,18 [0,95; n. e.] | 3/25 (12,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 6,55 [1,86; 23,07] p = 0,0004 |
| Nein | 21/45 (46,7) | 8,80 [1,87; n. e.] | 15/50 (30,0) | n. e. [12,22; n. e.] | 1,45 [0,75; 2,81] p = 0,2677 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0375** |

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: CPI: Checkpoint Inhibitor; HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; SOC: *System Organ Class.*

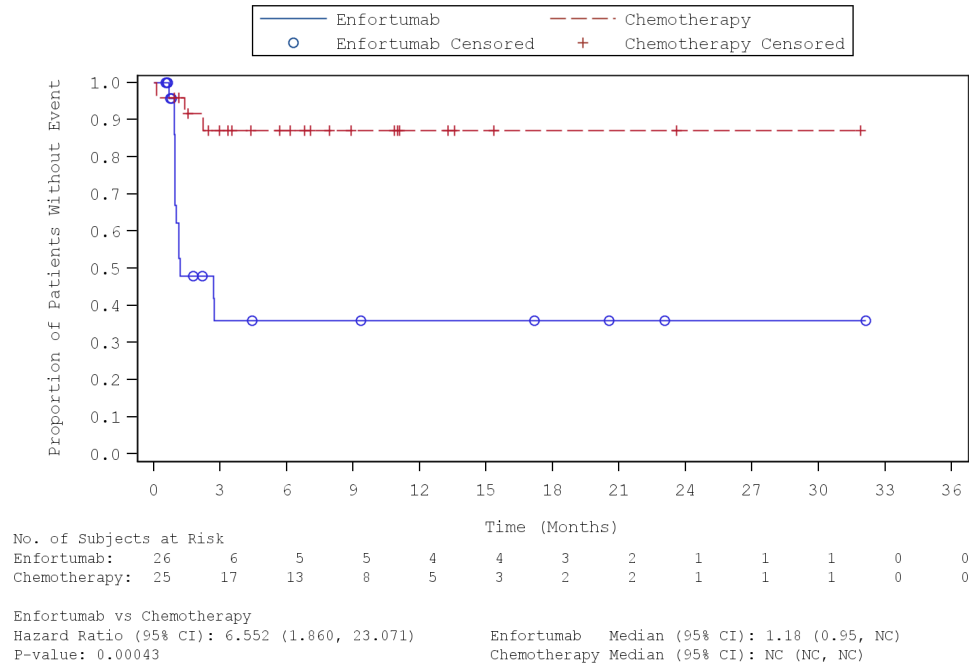



Abbildung 187: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (ja)“ für den Endpunkt „UE – Alopezie (PT)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (41)

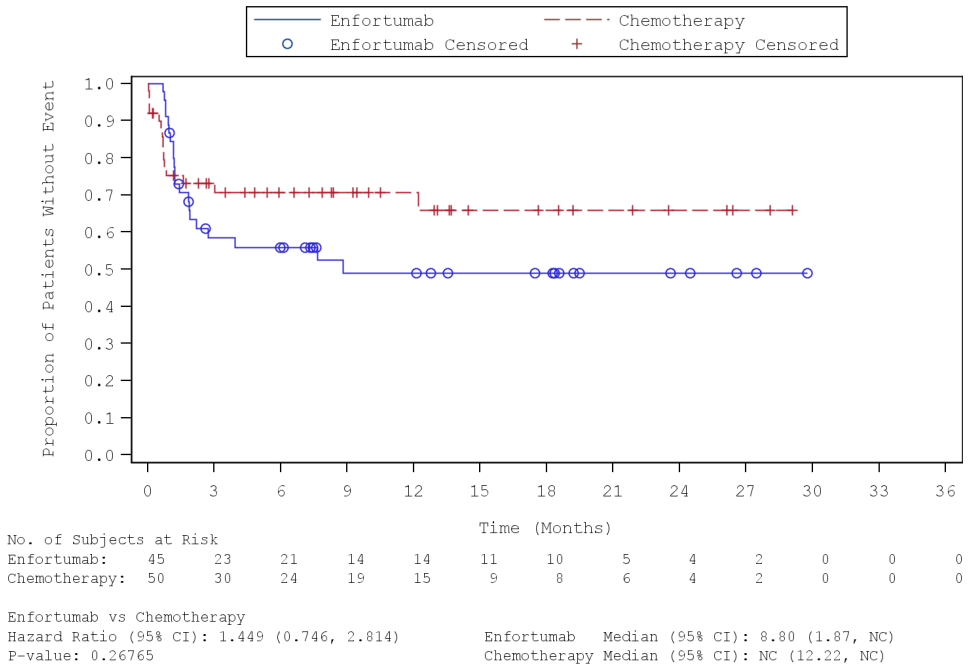



Abbildung 188: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (nein)“ für den Endpunkt „UE – Alopezie (PT)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (41)

#### 1.5.6.5.2 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE“ – RCT

Tabelle 1-126: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| Endpunkt Studie EV-301 | Enfortumab Vedotin | | Vinflunin | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | HR [95 %-KI] p-Wert[a] |
| **Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad < 3)** | | | | | |
| ***Geschlecht*** | | | | | |
| männlich | 54/57 (94,7) | 0,23 [0,13; 0,26] | 58/61 (95,1) | 0,07 [0,07; 0,13] | 0,69 [0,48; 1,01] p = 0,0774 |
| weiblich | 14/14 (100,0) | 0,13 [0,07; 0,26] | 14/14 (100,0) | 0,18 [0,07; 0,46] | 1,65 [0,78; 3,49] p = 0,1494 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0430** |
| | | | | | |
| ***ECOG PS*** | | | | | |
| 0 | 23/25 (92,0) | 0,13 [0,07; 0,30] | 22/23 (95,7) | 0,26 [0,10; 0,56] | 1,34 [0,74; 2,42] p = 0,3170 |
| 1 | 45/46 (97,8) | 0,21 [0,13; 0,26] | 50/52 (96,2) | 0,07 [0,07; 0,10] | 0,59 [0,39; 0,88] p = 0,0082 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0239** |
| | | | | | |
| **Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad < 3) - progressionsbereinigt** | | | | | |
| ***Geschlecht*** | | | | | |
| männlich | 54/57 (94,7) | 0,23 [0,13; 0,26] | 58/61 (95,1) | 0,07 [0,07; 0,13] | 0,69 [0,48; 1,00] p = 0,0782 |
| weiblich | 14/14 (100,0) | 0,13 [0,07; 0,26] | 14/14 (100,0) | 0,18 [0,07; 0,46] | 1,66 [0,78; 3,53] p = 0,1494 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0408** |
| | | | | | |
| ***ECOG PS*** | | | | | |
| 0 | 23/25 (92,0) | 0,13 [0,07; 0,30] | 22/23 (95,7) | 0,26 [0,10; 0,56] | 1,35 [0,75; 2,43] p = 0,3170 |
| 1 | 45/46 (97,8) | 0,21 [0,13; 0,26] | 50/52 (96,2) | 0,07 [0,07.; 0,10] | 0,59 [0,39; 0,88] p = 0,0086 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0227** |

| Endpunkt Studie EV-301 | Enfortumab Vedotin | | Vinflunin | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | n/N (%) | Median [95 %-KI] Monate | HR [95 %-KI] p-Wert[a] |
| Quelle: (45, 46)<br>2. Datenschnitt: 30.07.2021<br>a: Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen unstratifizierten log-rank Test.<br>b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Adjustierung für die Subgruppen- und Behandlung-Subgruppen-Interaktion.<br>Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse. | | | | | |

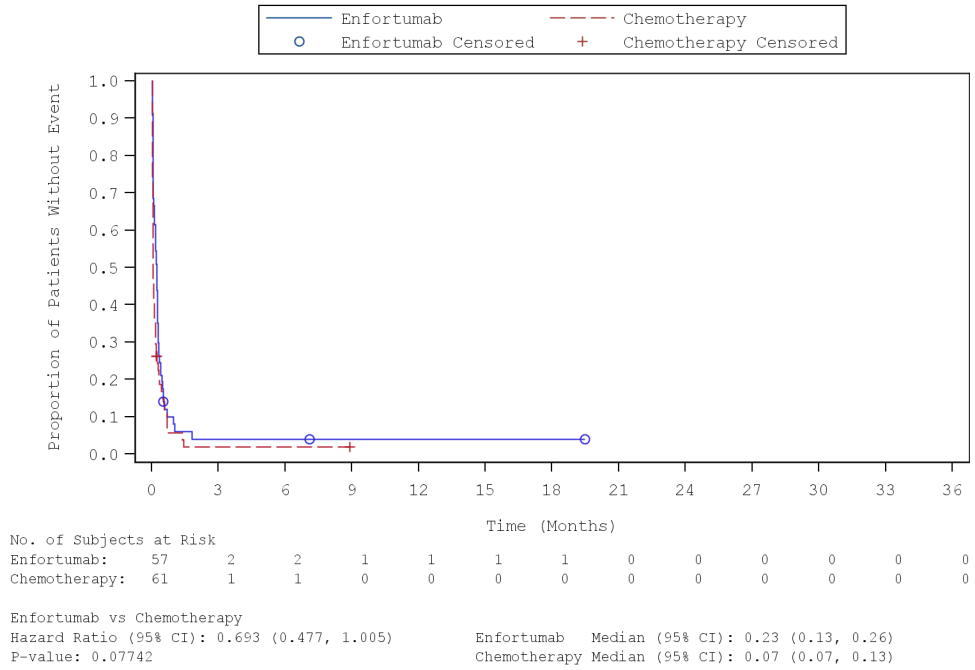



Abbildung 189: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (49)

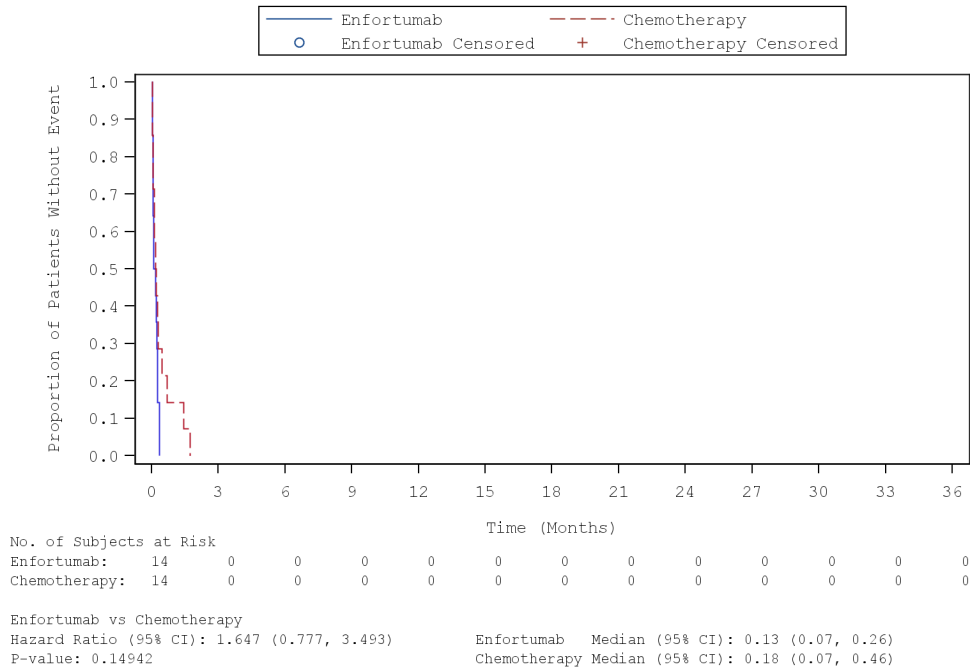



Abbildung 190: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (49)

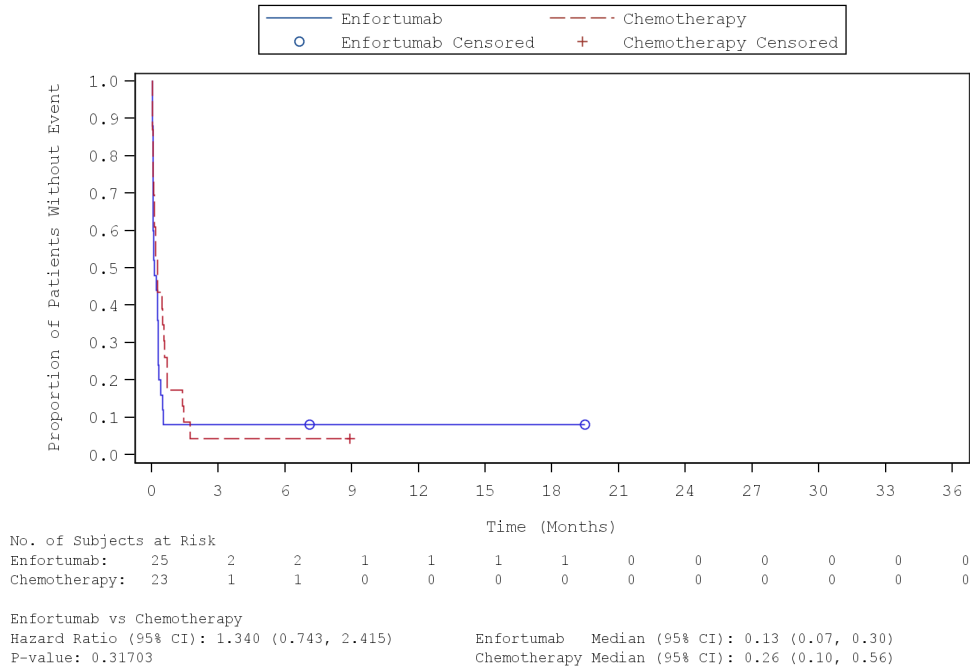



Abbildung 191: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (49)

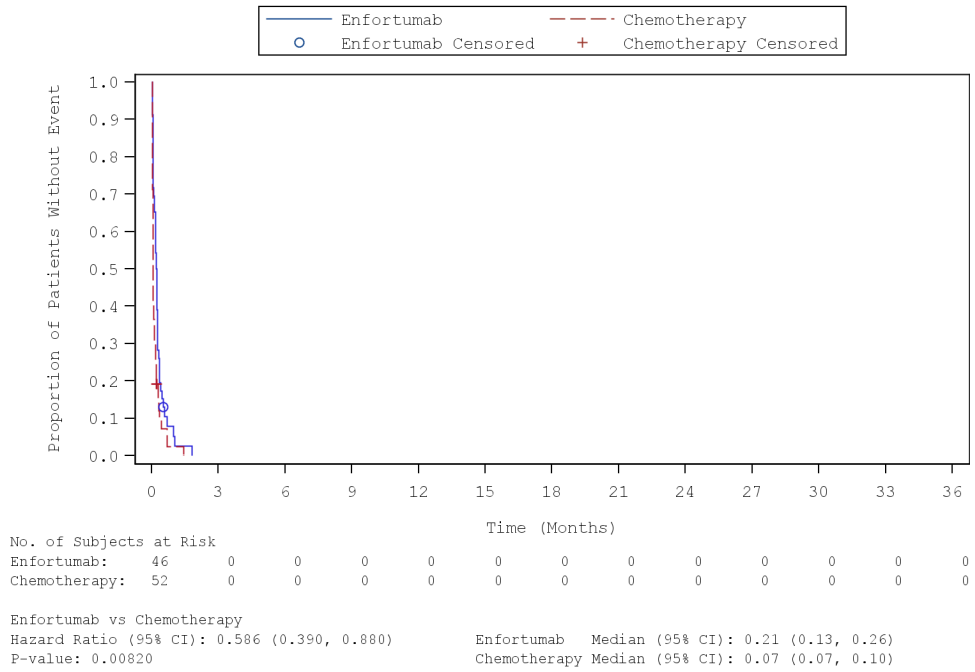



Abbildung 192: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (49)

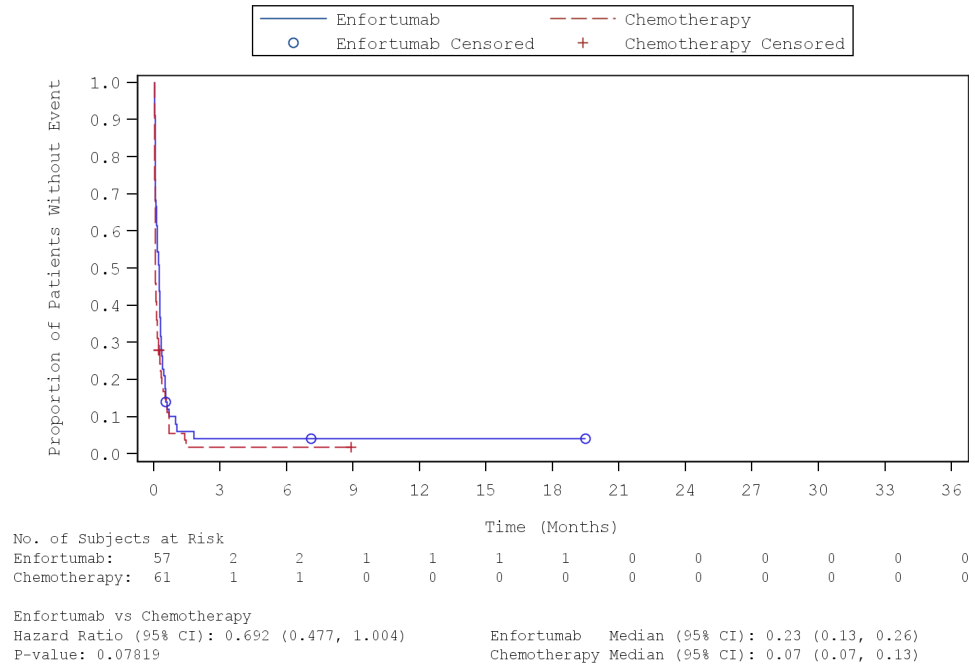



Abbildung 193: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Männlich)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (50)

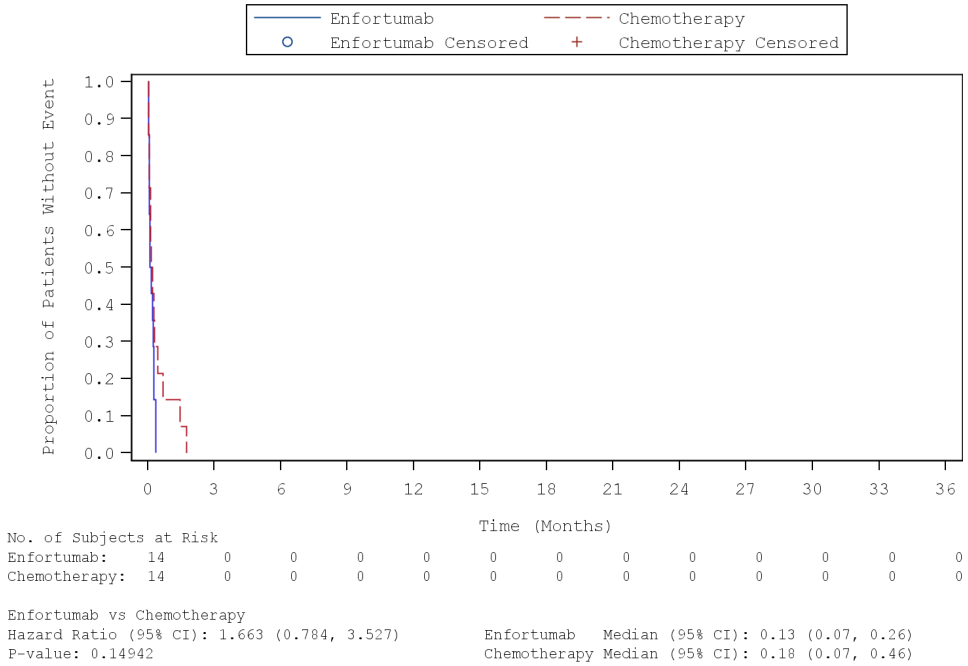



Abbildung 194: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Geschlecht (Weiblich)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (50)

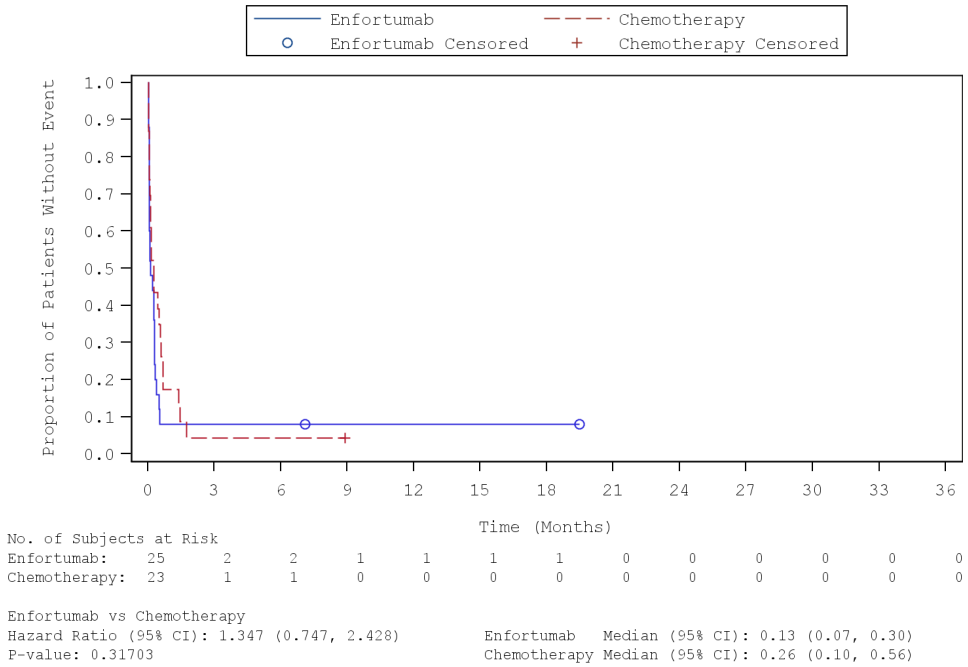



Abbildung 195: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (50)

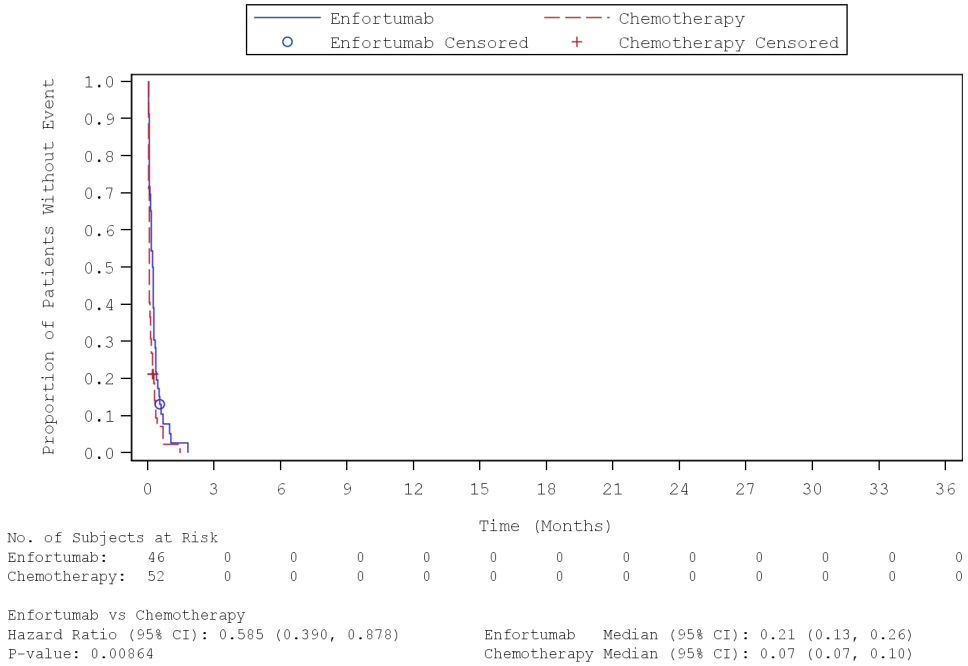



Abbildung 196: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (50)

### 1.5.6.5.3 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE einschließlich SOC und PT“ – RCT

Tabelle 1-127: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| Endpunkt<br>Studie<br>EV-301 | Enfortumab Vedotin | | Vinflunin | | Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N<br>(%) | Median<br>[95 %-KI]<br>Monate | n/N<br>(%) | Median<br>[95 %-KI]<br>Monate | HR [95 %-KI]<br>p-Wert[a] |
| **Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)** | | | | | |
| ***Alter-1*** | | | | | |
| < 65 Jahre | 16/26<br>(61,5) | 2,22<br>[0,92; n. e.] | 18/22<br>(81,8) | 0,26<br>[0,16; 1,61] | 0,35 [0,18; 0,69]<br>p = 0,0040 |
| ≥ 65 Jahre | 33/45<br>(73,3) | 1,94<br>[0,95; 3,65] | 38/53<br>(71,7) | 0,85<br>[0,36; 2,33] | 0,83 [0,52; 1,32]<br>p = 0,4245 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0414** |
| | | | | | |
| ***Alter-2*** | | | | | |
| < 75 Jahre | 35/55<br>(63,6) | 2,33<br>[1,28; 6,57] | 46/55<br>(83,6) | 0,36<br>[0,23; 0,85] | 0,42 [0,27; 0,65]<br>p = 0,0001 |
| ≥ 75 Jahre | 14/16<br>(87,5) | 1,48<br>[0,62; 4,93] | 10/20<br>(50,0) | n. e.<br>[0,43; n. e.] | 1,98 [0,88; 4,46]<br>p = 0,0889 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0010** |
| | | | | | |
| ***Lebermetastasen*** | | | | | |
| Ja | 21/26<br>(80,8) | 1,23<br>[0,43; 3,42] | 15/25<br>(60,0) | 1,64<br>[0,30; n. e.] | 1,30 [0,67; 2,52]<br>p = 0,4766 |
| Nein | 28/45<br>(62,2) | 3,45<br>[1,35; n. e.] | 41/50<br>(82,0) | 0,43<br>[0,26; 1,25] | 0,44 [0,27; 0,72]<br>p = 0,0007 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0101** |
| | | | | | |
| **Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE - Progressionsbereinigt** | | | | | |
| ***Alter 1*** | | | | | |
| < 65 Jahre | 16/26<br>(61,5) | 2,22<br>[0,92; n. e.] | 18/22<br>(81,8) | 0,26<br>[0,16; 1,61] | 0,35 [0,18; 0,68]<br>p = 0,0040 |
| ≥ 65 Jahre | 31/45<br>(68,9) | 1,94<br>[1,15; 3,65] | 37/53<br>(69,8) | 1,25<br>[0,39; 3,32] | 0,84 [0,52; 1,35]<br>p = 0,4711 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0371** |
| | | | | | |

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| ***Alter 2*** | | | | | |
| < 75 Jahre | 33/55 (60,0) | 2,33 [1,28; n. e.] | 45/55 (81,8) | 0,39 [0,26; 1,25] | 0,43 [0,28; 0,68] p = 0,0003 |
| ≥ 75 Jahre | 14/16 (87,5) | 1,48 [0,66; 4,93] | 10/20 (50,0) | n. e. [0,43; n. e.] | 1,98 [0,88; 4,46] p = 0,0922 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0014** |
| | | | | | |
| ***Lebermetastasen*** | | | | | |
| Ja | 19/26 (73,1) | 1,28 [0,56; 3,55] | 15/25 (60,0) | 1,64 [0,30; n. e.] | 1,16 [0,59; 2,28] p = 0,7079 |
| Nein | 28/45 (62,2) | 3,45 [1,35; n. e.] | 40/50 (80,0) | 0,51 [0,30; 1,61] | 0,49 [0,30; 0,79] p = 0,0029 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0421** |
| | | | | | |

Quelle: (51, 52)
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: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: *Preferred Term;* SOC: *System Organ Class.*

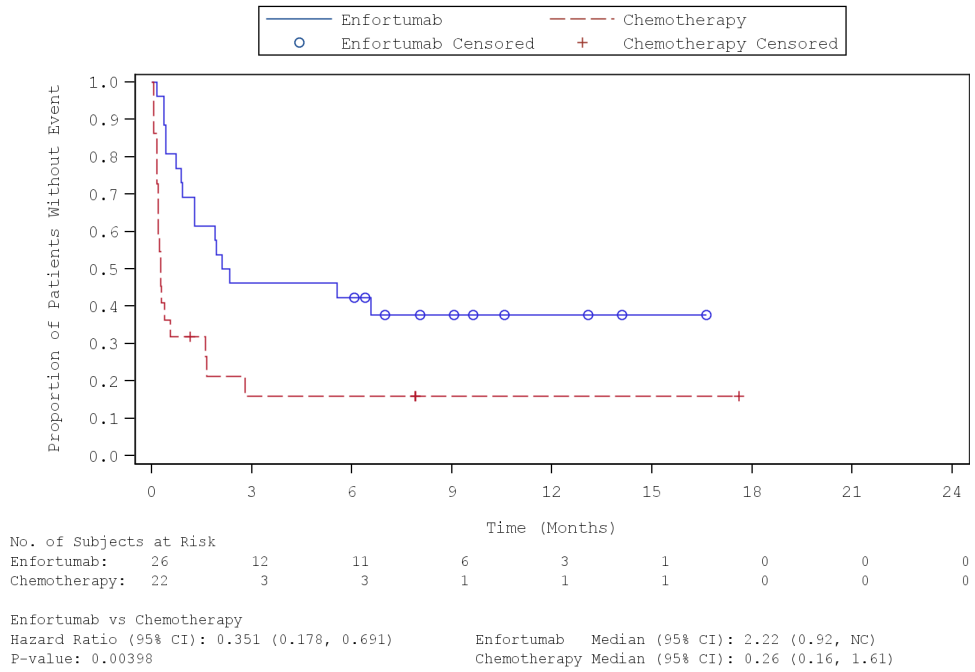



Abbildung 197: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (55)

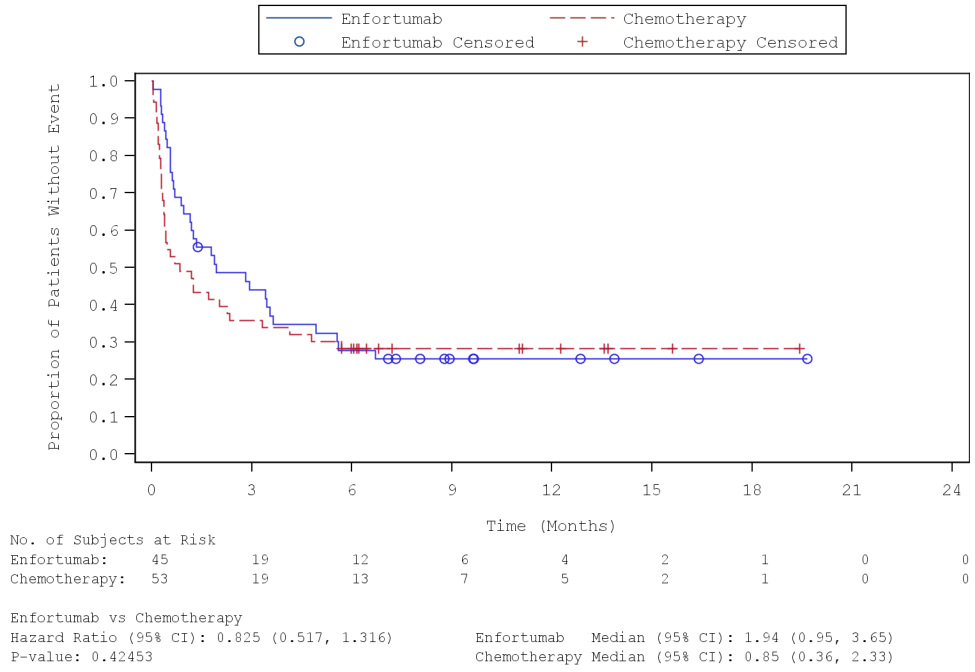



Abbildung 198: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (55)

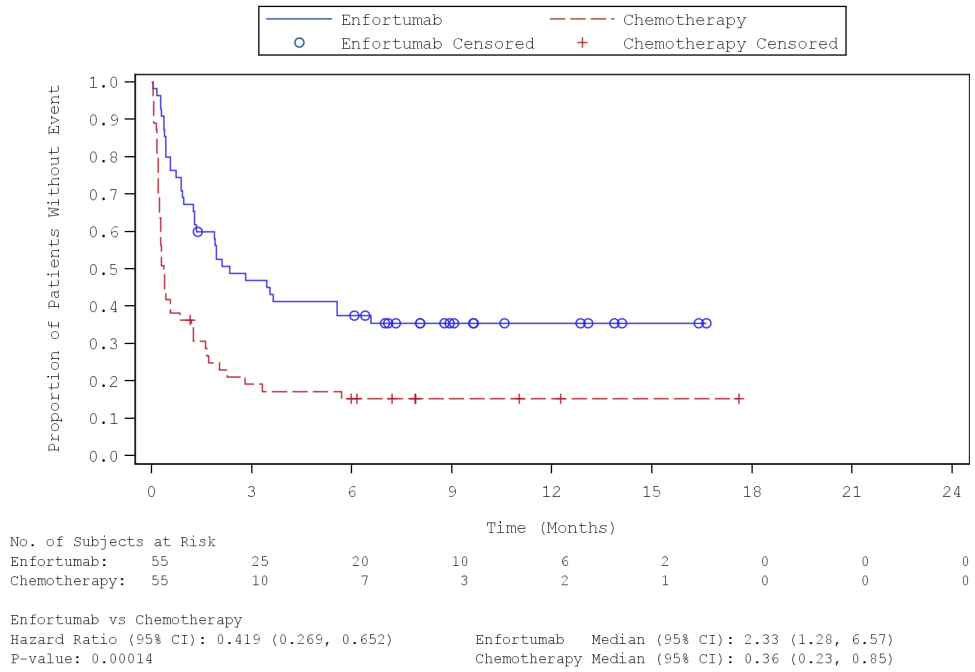



Abbildung 199: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (55)

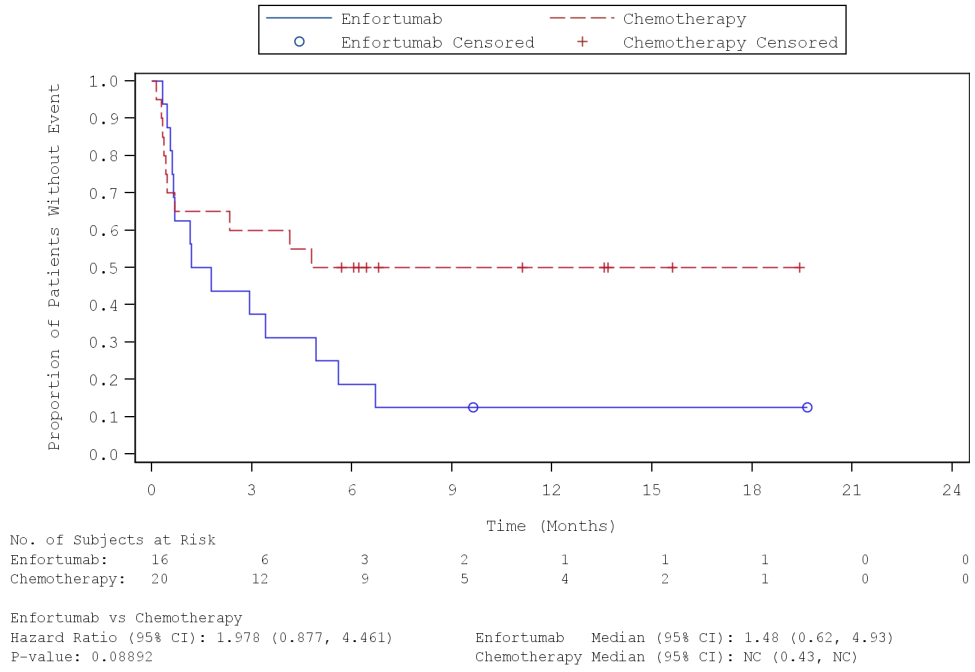



Abbildung 200: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (55)

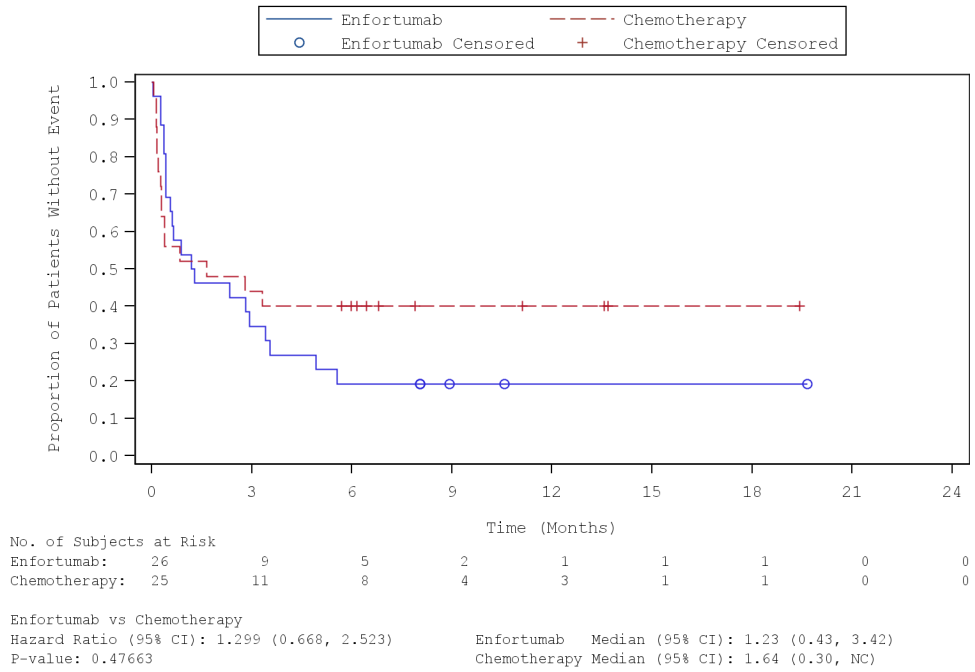



Abbildung 201: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (ja)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (55)

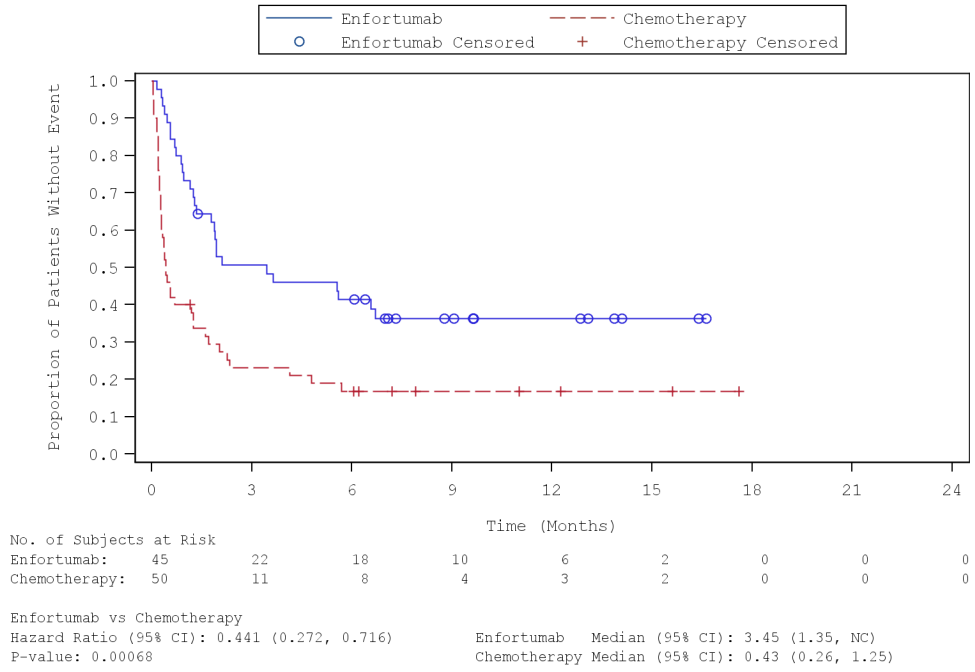



Abbildung 202: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (nein)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (55)

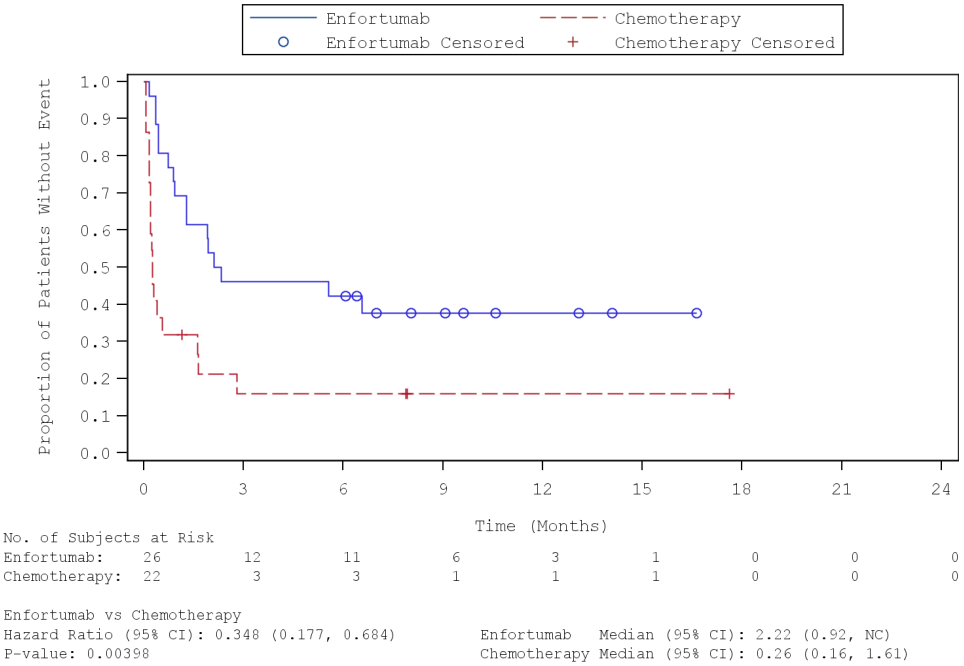



Abbildung 203: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (56)

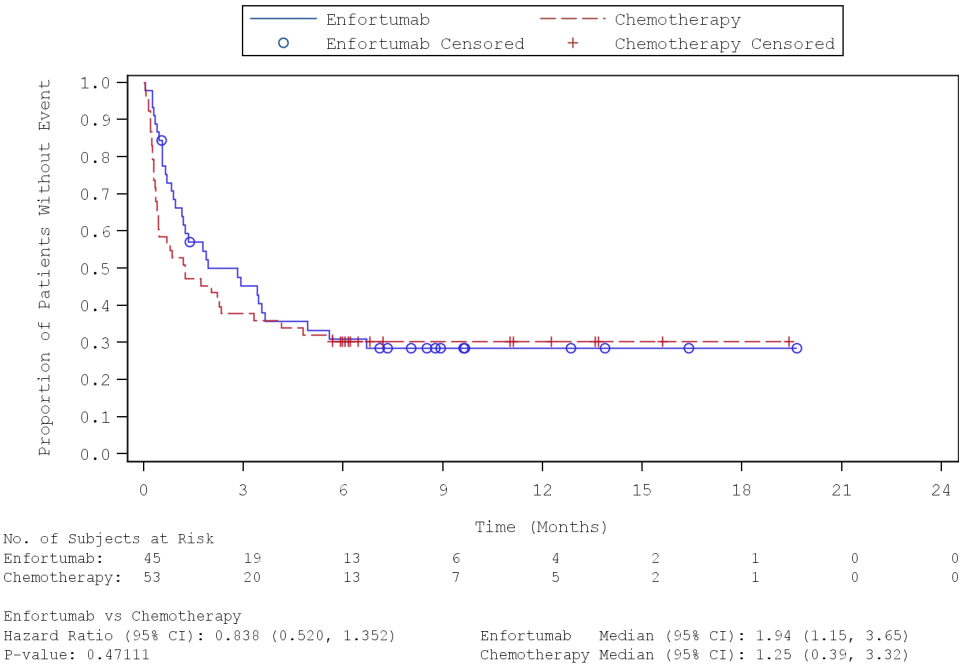



Abbildung 204: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (56)

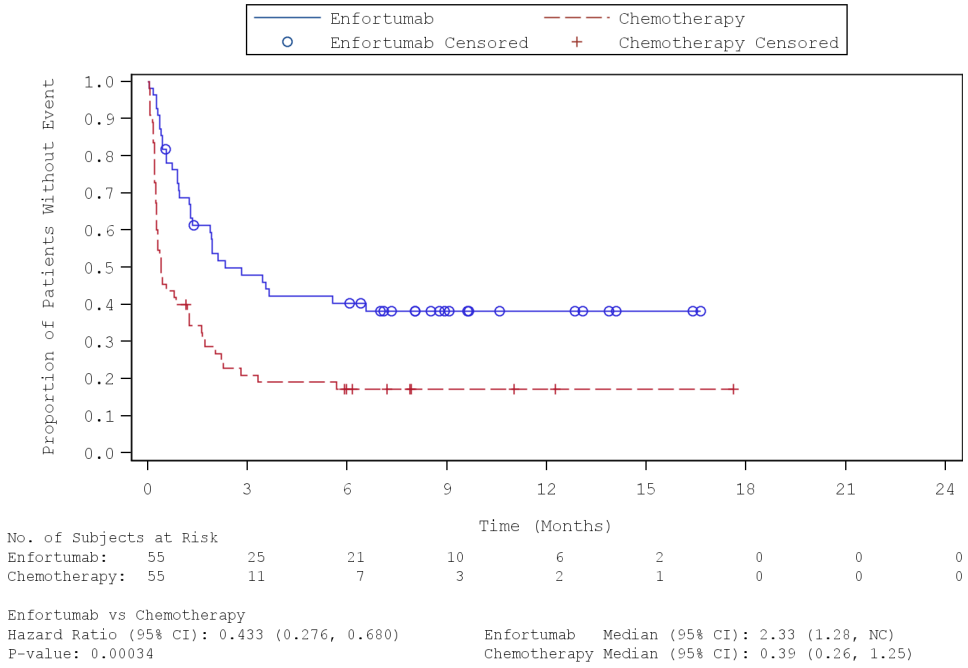



Abbildung 205: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (56)

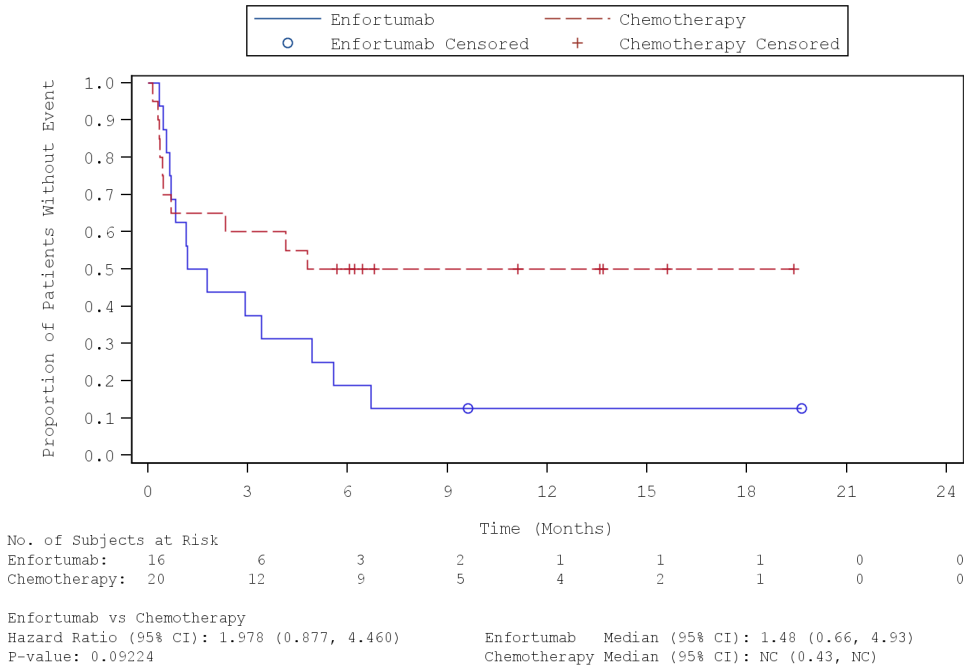



Abbildung 206: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (56)

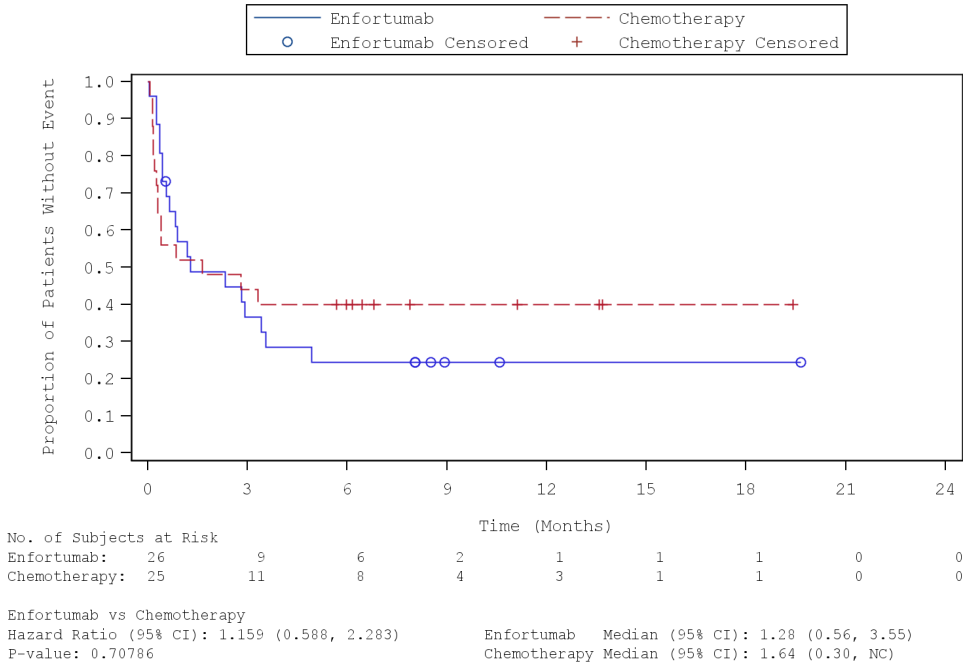



Abbildung 207: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (ja)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (56)

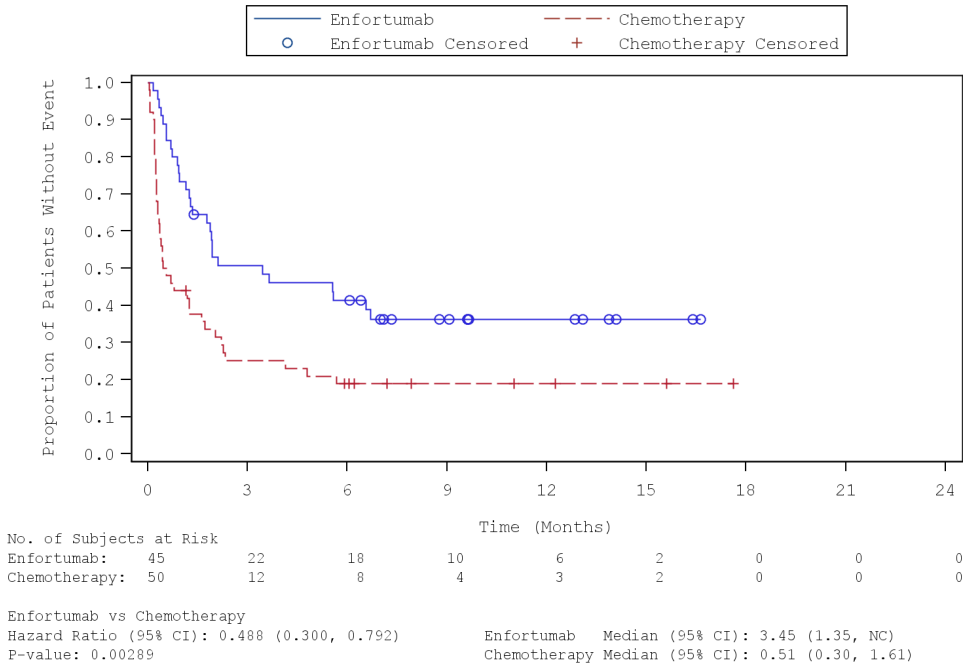



Abbildung 208: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (nein)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (56)

Tabelle 1-128: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)** | | | | | |
| ***Alter-2*** | | | | | |
| < 75 Jahre | 37/55 (67,3) | 2,33 [1,28; 6,57] | 47/55 (85,5) | 0,36 [0,23; 0,76] | 0,41 [0,27; 0,63] p = 0,0001 |
| ≥ 75 Jahre | 14/16 (87,5) | 1,48 [0,62; 4,93] | 11/20 (55,0) | 11,38 [0,43; n. e.] | 1,89 [0,85; 4,17] p = 0,0988 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0010** |
| | | | | | |
| ***Lebermetastasen*** | | | | | |
| Ja | 21/26 (80,8) | 1,23 [0,43; 3,42] | 16/25 (64,0) | 1,64 [0,30; n. e.] | 1,24 [0,65; 2,38] p = 0,5926 |
| Nein | 30/45 (66,7) | 3,45 [1,35; 10,05] | 42/50 (84,0) | 0,43 [0,26; 1,18] | 0,45 [0,28; 0,71] p = 0,0005 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0128** |
| | | | | | |
| **Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE - Progressionsbereinigt** | | | | | |
| ***Alter 2*** | | | | | |
| < 75 Jahre | 35/55 (63,6) | 2,33 [1,28; 10,05] | 46/55 (83,6) | 0,39 [0,26; 1,18] | 0,43 [0,27; 0,66] p = 0,0002 |
| ≥ 75 Jahre | 14/16 (87,5) | 1,48 [0,66; 4,93] | 11/20 (55,0) | 11,38 [0,43; n. e.] | 1,89 [0,85; 4,20] p = 0,1023 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0014** |

Quelle: (53, 54)
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: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: *Preferred Term;* SOC: *System Organ Class.*

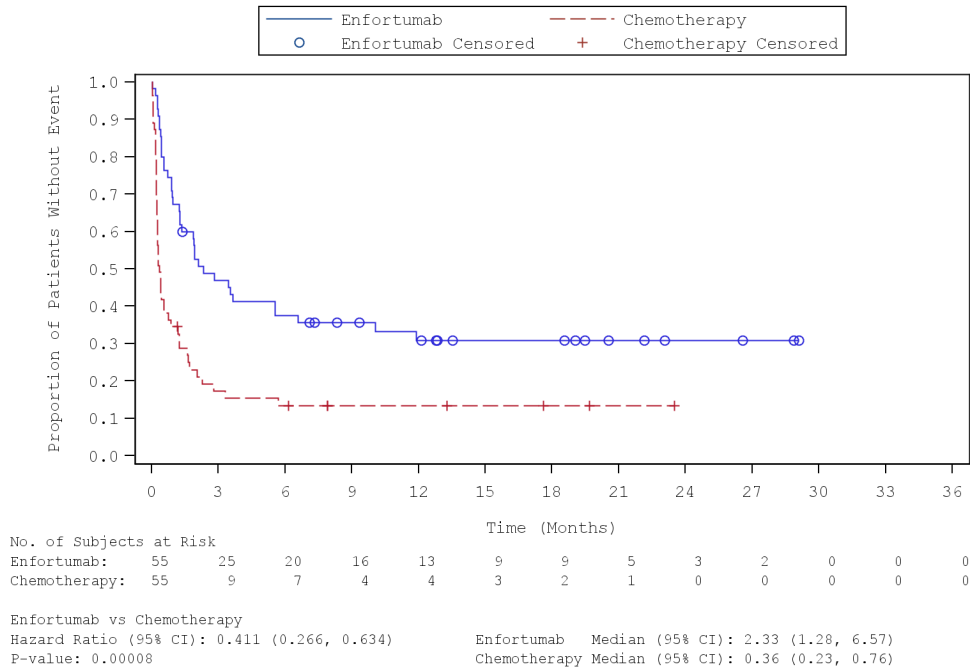



Abbildung 209: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (57)

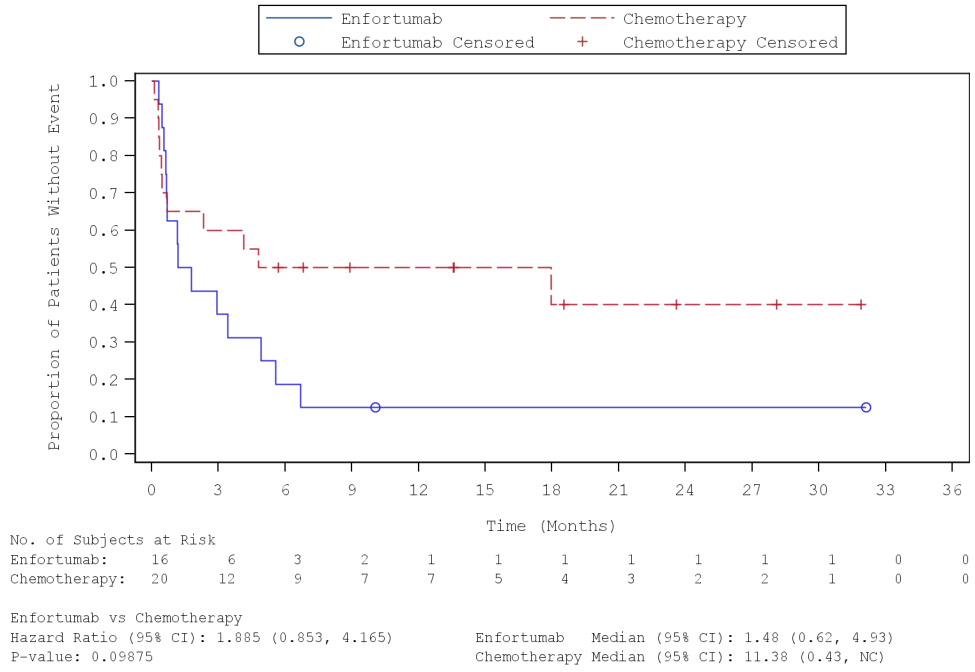



Abbildung 210: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (57)

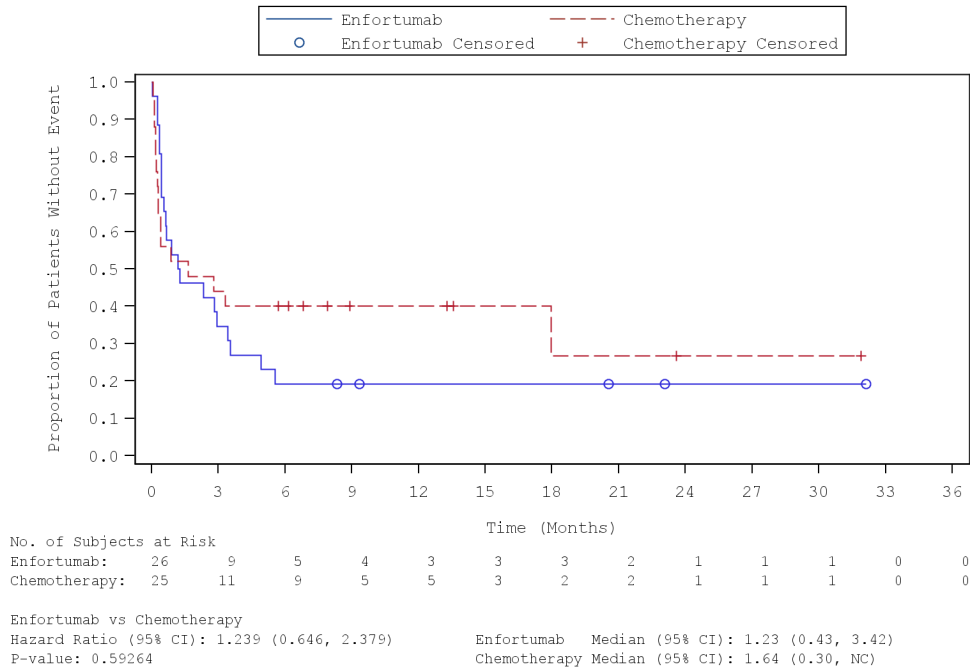



Abbildung 211: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (ja)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (57)

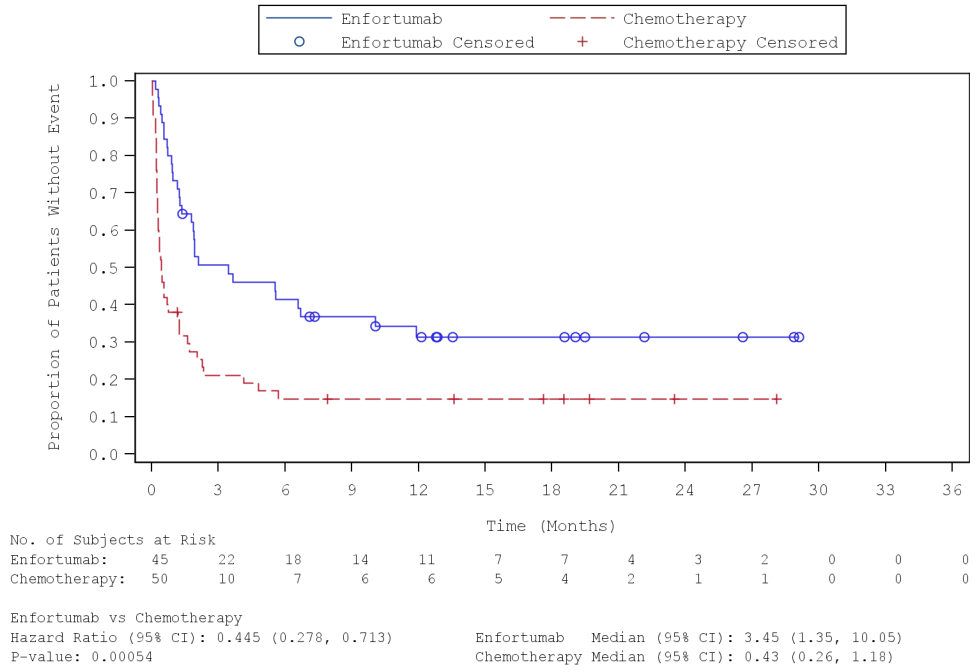



Abbildung 212: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (nein)“ für den Endpunkt „Schwere UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (57)

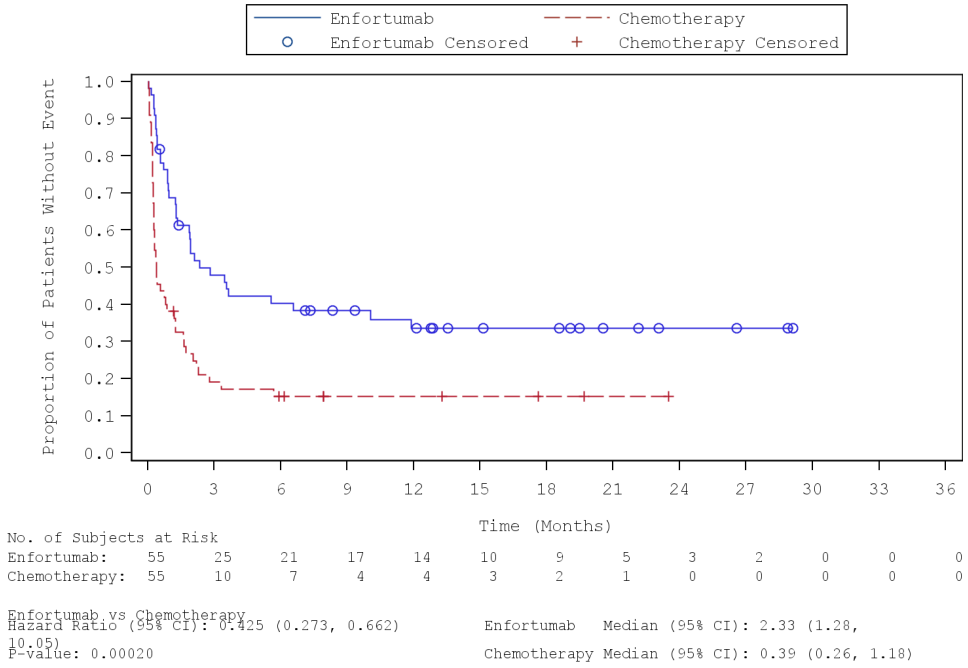



Abbildung 213: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (58)

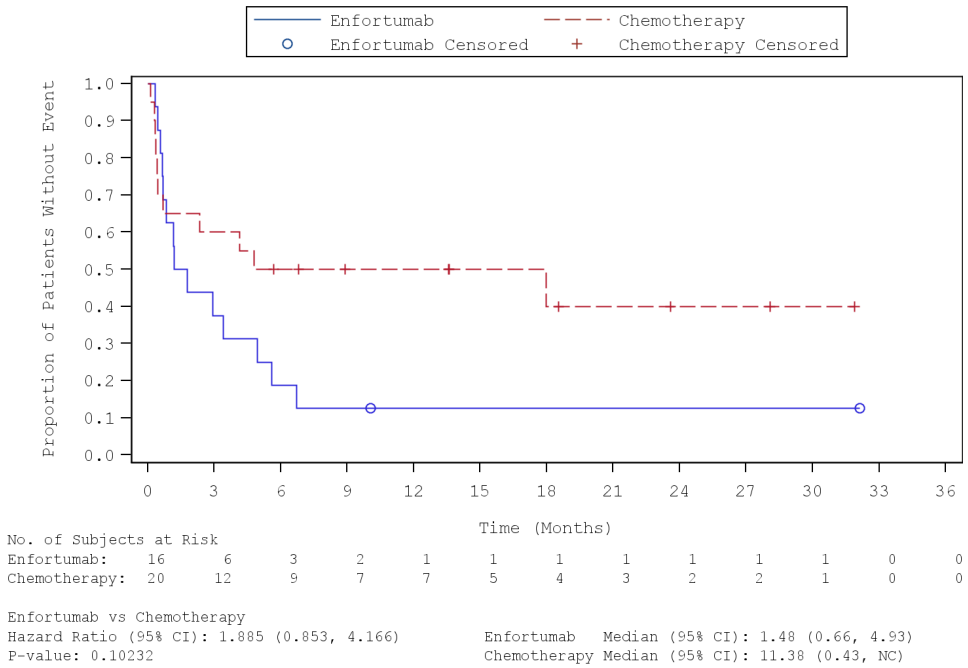



Abbildung 214: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (58)

Tabelle 1-129: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)** | | | | | |
| ***Alter 1*** | | | | | |
| < 65 Jahre | 1/26 (3,8) | n. e. [n. e.; n. e.] | 10/22 (45,5) | n. e. [0,26; n. e.] | 0,06 [0,01; 0,48] p = 0,0005 |
| ≥ 65 Jahre | 4/45 (8,9) | n. e. [n. e.; n. e.] | 5/53 (9,4) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,94 [0,25; 3,49] p = 0,9249 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0285** |

Quelle: (51)
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: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: *Preferred Term;* SOC: *System Organ Class.*

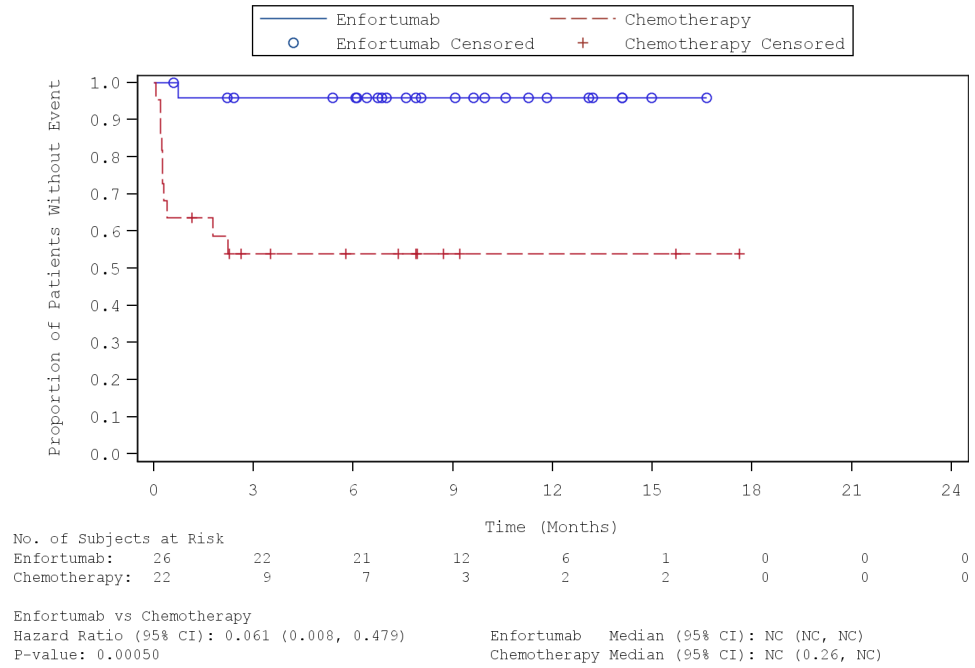



Abbildung 215: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (55)

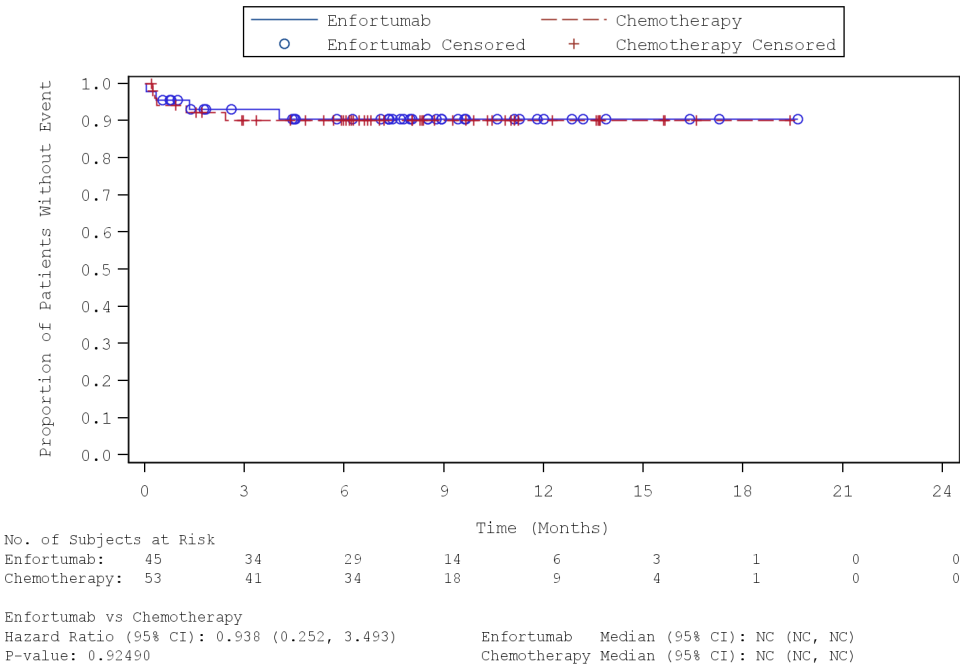



Abbildung 216: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (55)

Tabelle 1-130: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)** | | | | | |
| ***Alter 1*** | | | | | |
| < 65 Jahre | 1/26 (3,8) | n. e. [n. e.; n. e.] | 10/22 (45,5) | n. e. [0,26; n. e.] | 0,06 [0,01; 0,45] p = 0,0005 |
| ≥ 65 Jahre | 5/45 (11,1) | n. e. [n. e.; n. e.] | 5/53 (9,4) | n. e. [n. e.; n. e.] | 1,16 [0,34; 4,01] p = 0,8198 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0142** |

Quelle: (53)
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: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: *Preferred Term;* SOC: *System Organ Class.*

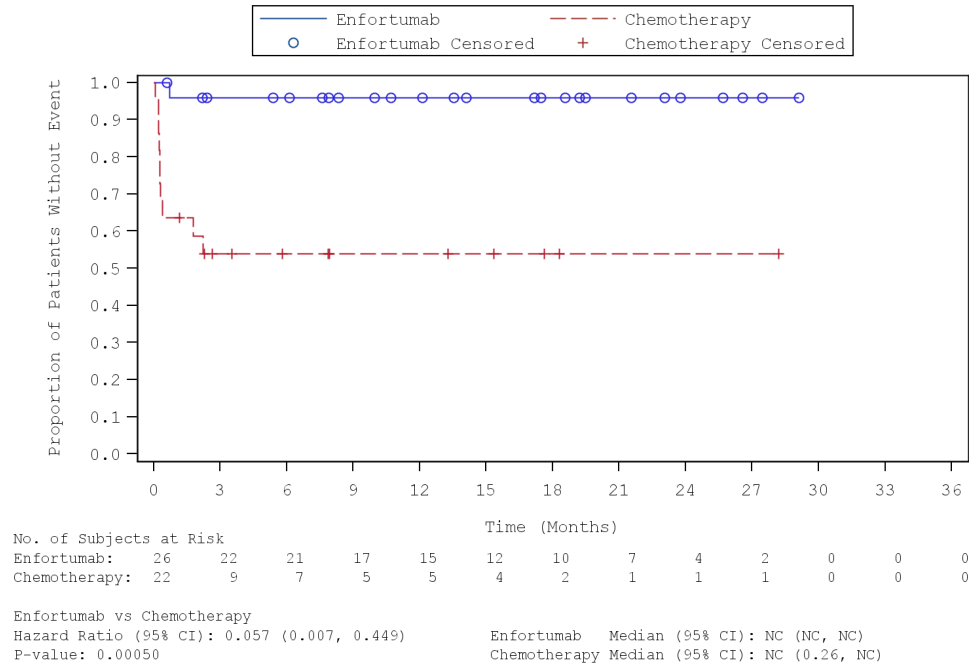



Abbildung 217: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (57)

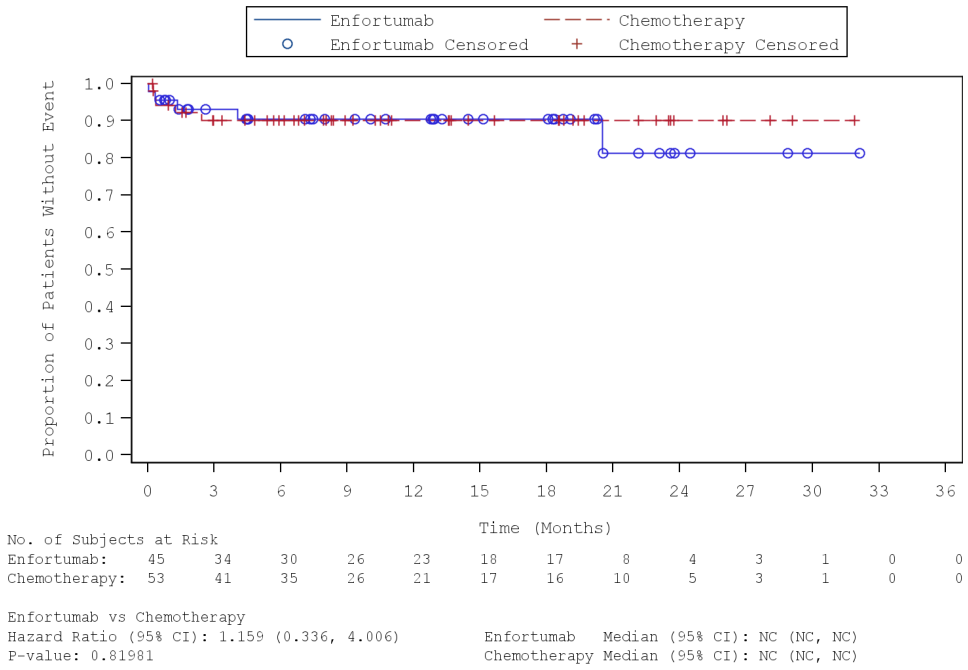



Abbildung 218: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwere UE – Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (57)

### 1.5.6.5.4 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „SUE einschließlich SOC und PT“ – RCT

Tabelle 1-131: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „SUE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** | | | | | |
| ***Alter-2*** | | | | | |
| < 75 Jahre | 25/55 (45,5) | 11,53 [1,94; n. e.] | 36/55 (65,5) | 1,25 [0,30; 2,79] | 0,49 [0,29; 0,81] p = 0,0065 |
| ≥ 75 Jahre | 10/16 (62,5) | 2,20 [0,66; n. e.] | 9/20 (45,0) | n. e. [0,46; n. e.] | 1,51 [0,61; 3,72] p = 0,3900 |
| **Interaktions-p-Wert[a]** | | | | | **p = 0,0327** |
| | | | | | |
| ***Lebermetastasen*** | | | | | |
| Ja | 19/26 (73,1) | 1,72 [0,62; 5,55] | 14/25 (56,0) | 2,79 [0,30; n. e.] | 1,21 [0,61; 2,42] p = 0,5845 |
| Nein | 16/45 (35,6) | n. e. [5,45; n. e.] | 31/50 (62,0) | 1,71 [0,53; n. e.] | 0,42 [0,23; 0,77] p = 0,0042 |
| **Interaktions-p-Wert[a]** | | | | | **p = 0,0247** |
| | | | | | |
| **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Progressionsbereinigt** | | | | | |
| ***Alter-2*** | | | | | |
| < 75 Jahre | 21/55 (38,2) | n. e. [5,45; n. e.] | 36/55 (65,5) | 1,71 [0,39; 2,79] | 0,42 [0,24; 0,71] p = 0,0014 |
| ≥ 75 Jahre | 10/16 (62,5) | 2,20 [0,69; n. e.] | 8/20 (40,0) | n. e. [0,46; n. e.] | 1,68 [0,66; 4,27] p = 0,2971 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0111** |

Quelle: (59, 60)
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: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: *Preferred Term;* SOC: *System Organ Class.*

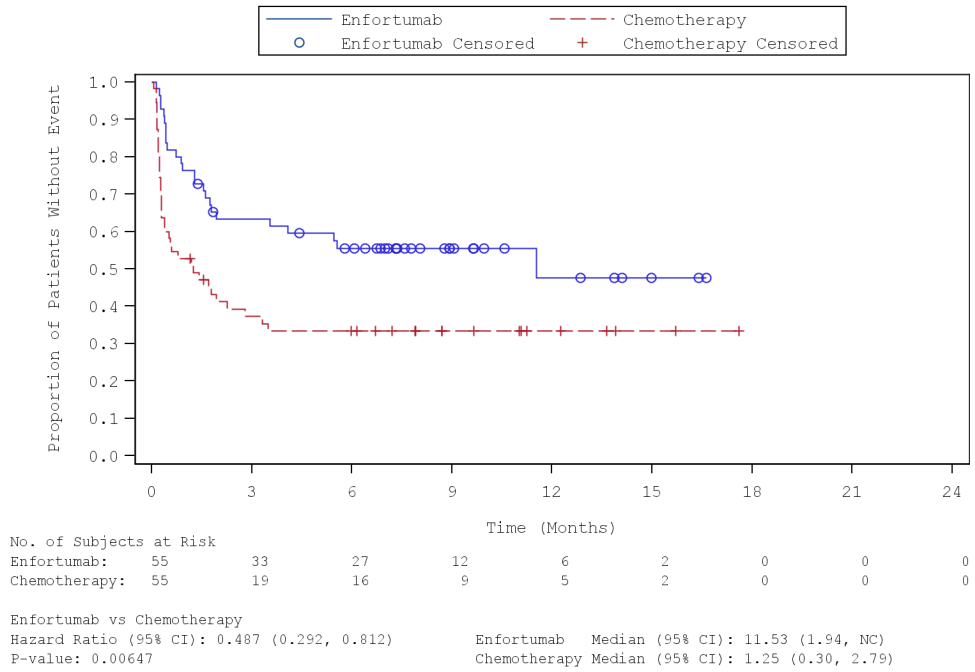



Abbildung 219: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „SUE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (63)

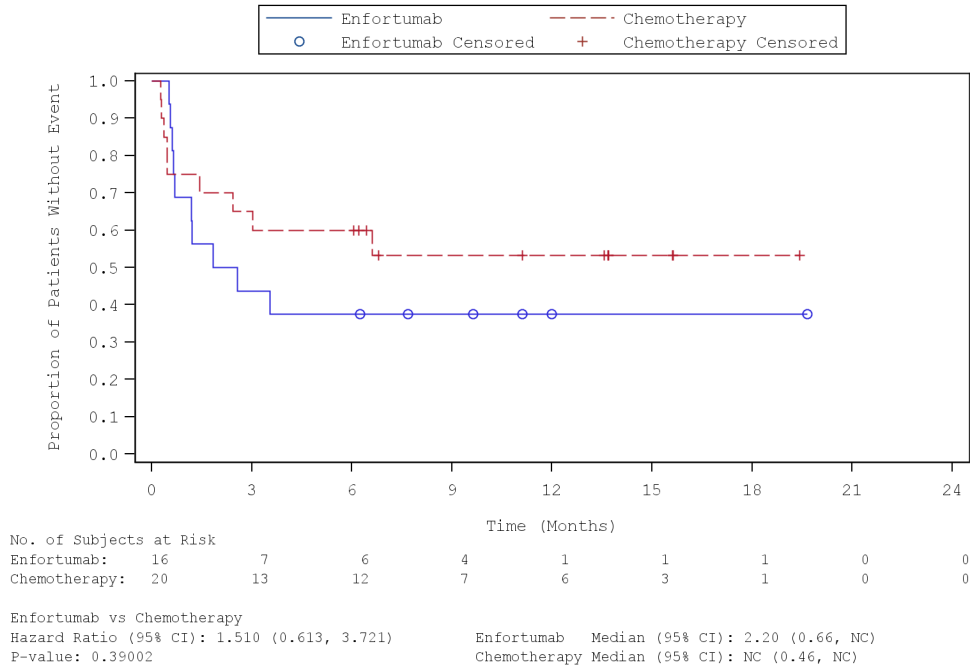



Abbildung 220: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „SUE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (63)

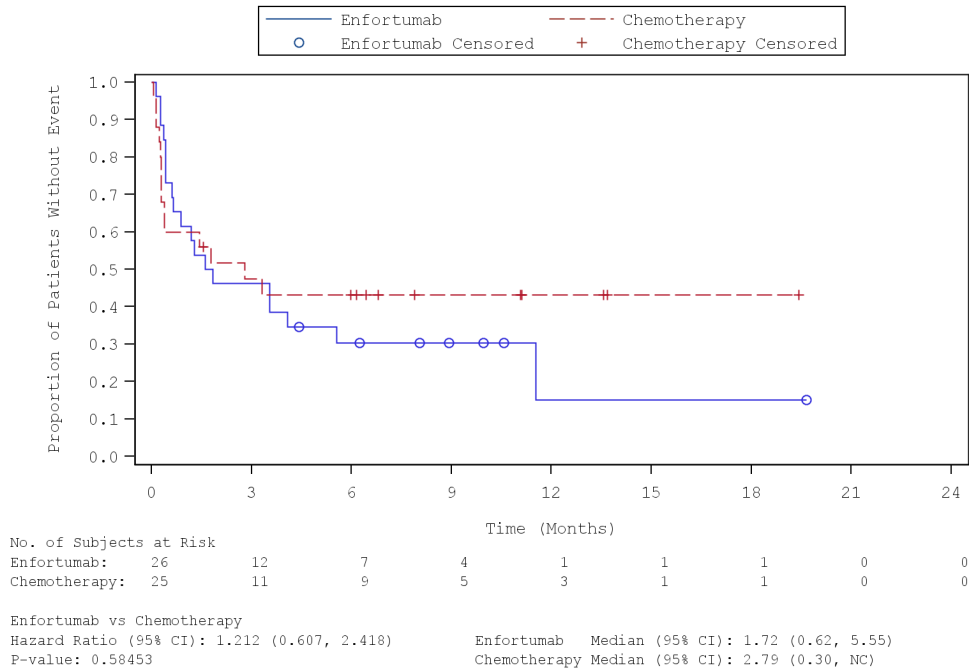



Abbildung 221: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (ja)“ für den Endpunkt „SUE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (63)

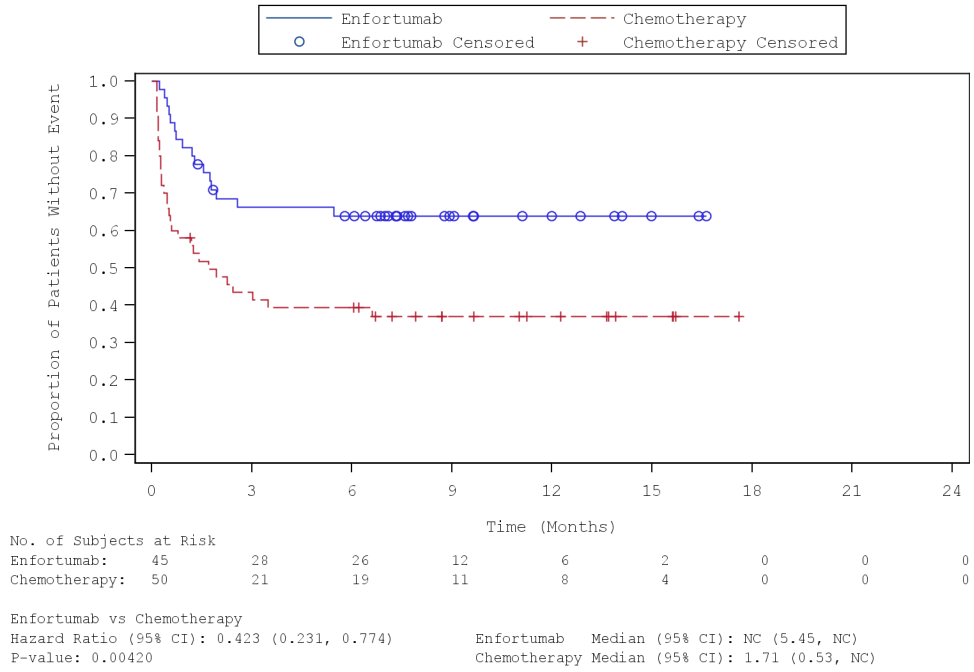



Abbildung 222: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (nein)“ für den Endpunkt „SUE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (63)

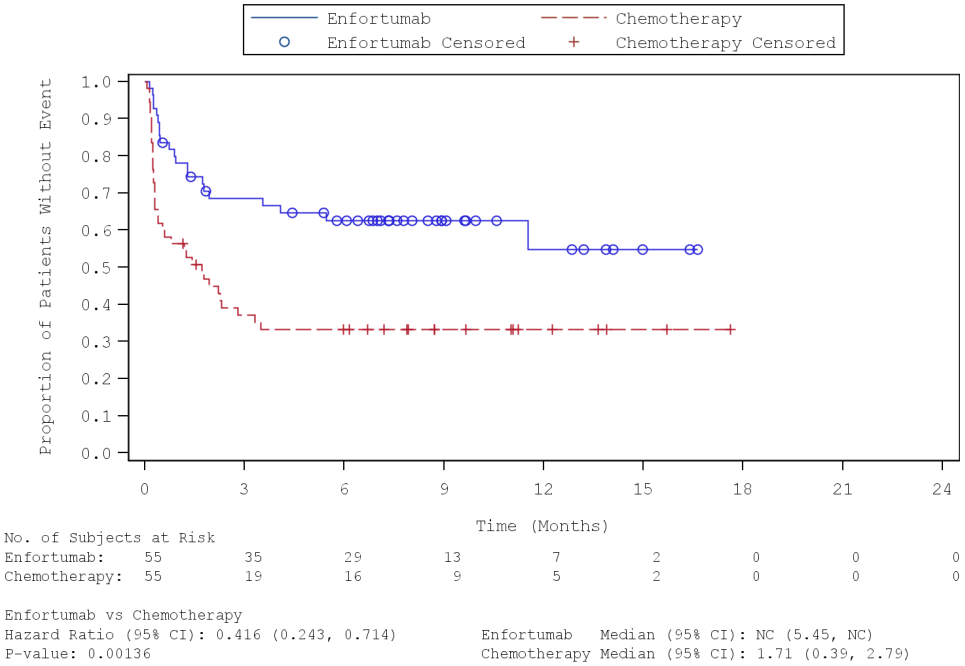



Abbildung 223: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (64)

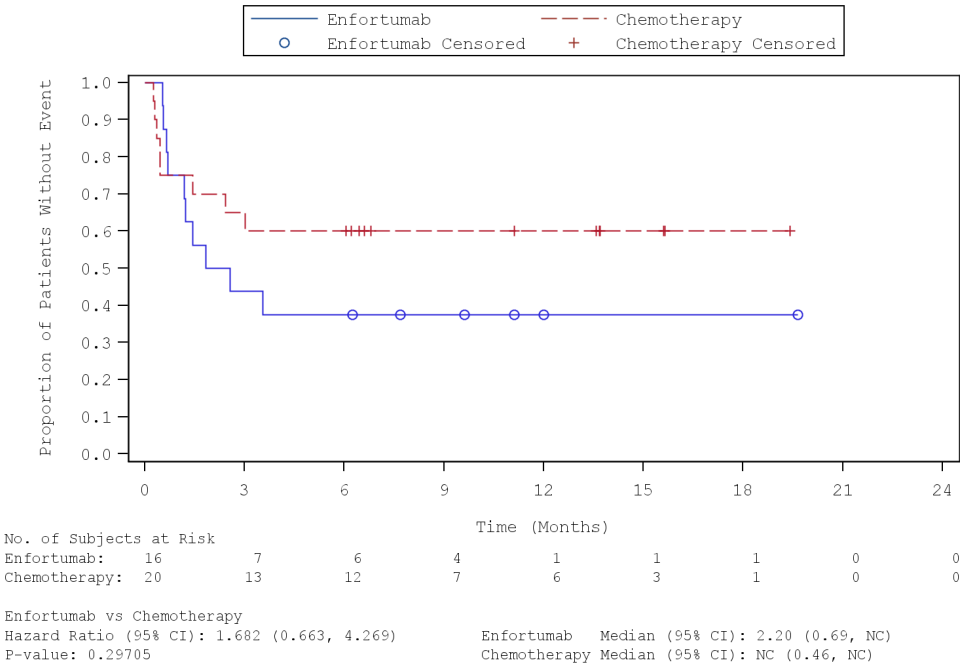



Abbildung 224: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (64)

Tabelle 1-132: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „SUE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** | | | | | |
| ***Alter-2*** | | | | | |
| < 75 Jahre | 27/55 (49,1) | 11,89 [1,94; n. e.] | 39/55 (70,9) | 1,25 [0,30; 2,79] | 0,47 [0,29; 0,77] p = 0,0028 |
| ≥ 75 Jahre | 10/16 (62,5) | 2,20 [0,66; n. e.] | 10/20 (50,0) | 18,00 [0,46; n. e.] | 1,36 [0,57; 3,28] p = 0,5346 |
| **Interaktions-p-Wert[a]** | | | | | **p = 0,0383** |
| | | | | | |
| ***Lebermetastasen*** | | | | | |
| Ja | 19/26 (73,1) | 1,72 [0,62; 5,55] | 15/25 (60,0) | 2,79 [0,30; n. e.] | 1,14 [0,58; 2,24] p = 0,7607 |
| Nein | 18/45 (40,0) | n. e. [5,45; n. e.] | 34/50 (68,0) | 1,71 [0,53; 6,60] | 0,42 [0,24; 0,75] p = 0,0026 |
| **Interaktions-p-Wert[a]** | | | | | **p = 0,0282** |
| | | | | | |
| **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Progressionsbereinigt** | | | | | |
| ***Alter-2*** | | | | | |
| < 75 Jahre | 23/55 (41,8) | n. e. [5,45; n. e.] | 38/55 (69,1) | 1,71 [0,39; 2,79] | 0,42 [0,25; 0,70] p = 0,0009 |
| ≥ 75 Jahre | 10/16 (62,5) | 2,20 [0,69; n. e.] | 9/20 (45,0) | 18,00 [0,46; n. e.] | 1,50 [0,61; 3,69] p = 0,4350 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0166** |

Quelle: (61, 62)
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: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: *Preferred Term;* SOC: *System Organ Class.*

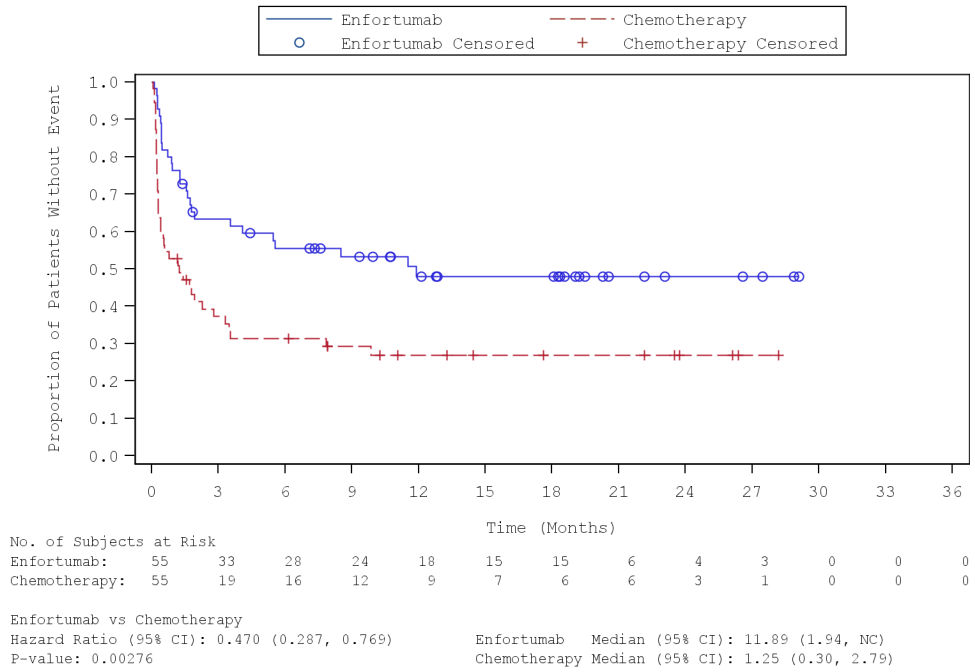



Abbildung 225: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „SUE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (65)

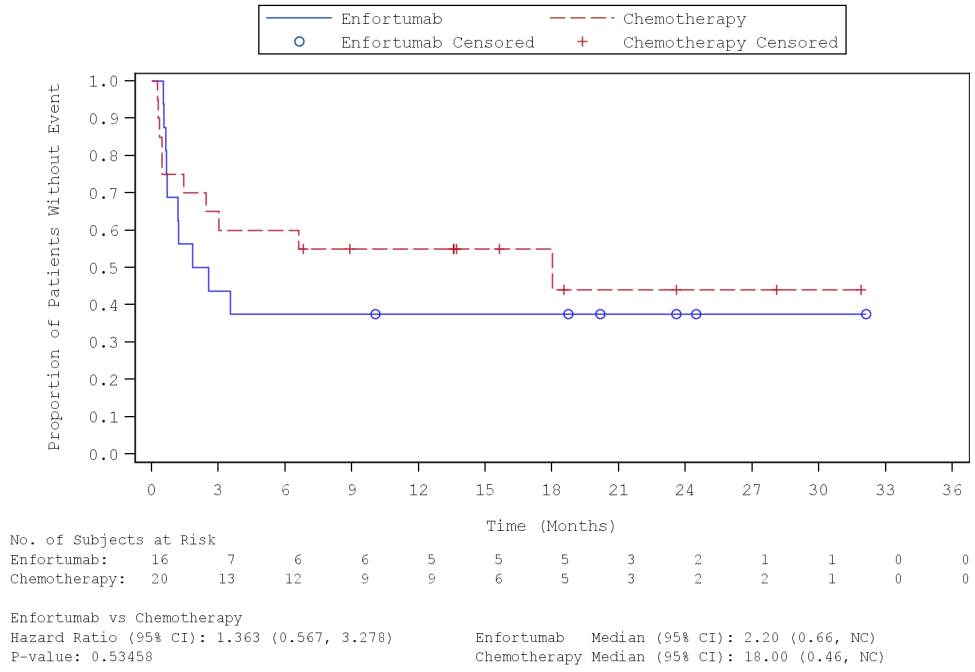



Abbildung 226: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „SUE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (65)

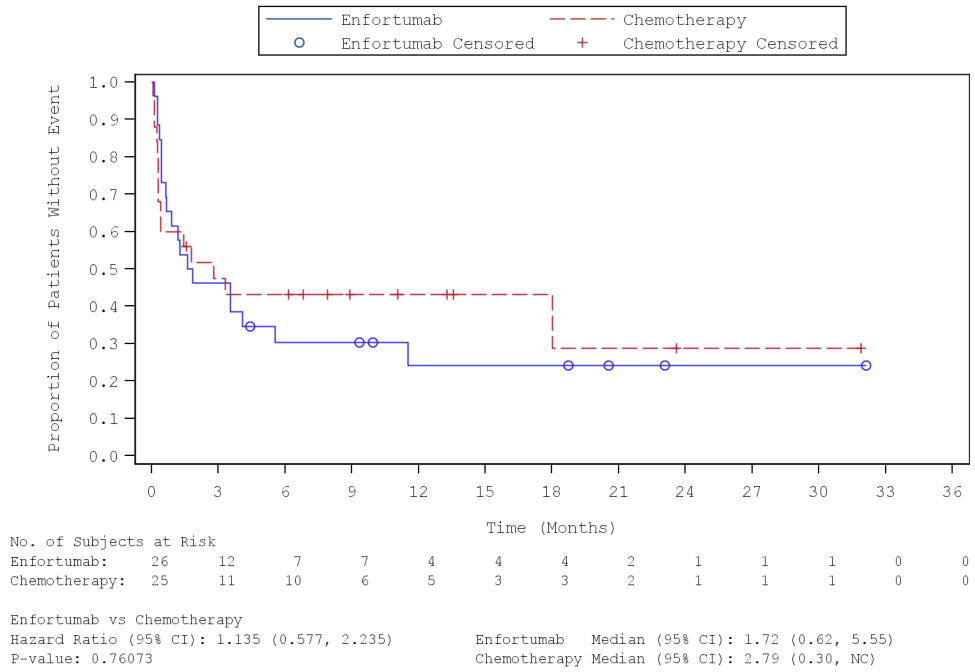



Abbildung 227: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (ja)“ für den Endpunkt „SUE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (65)

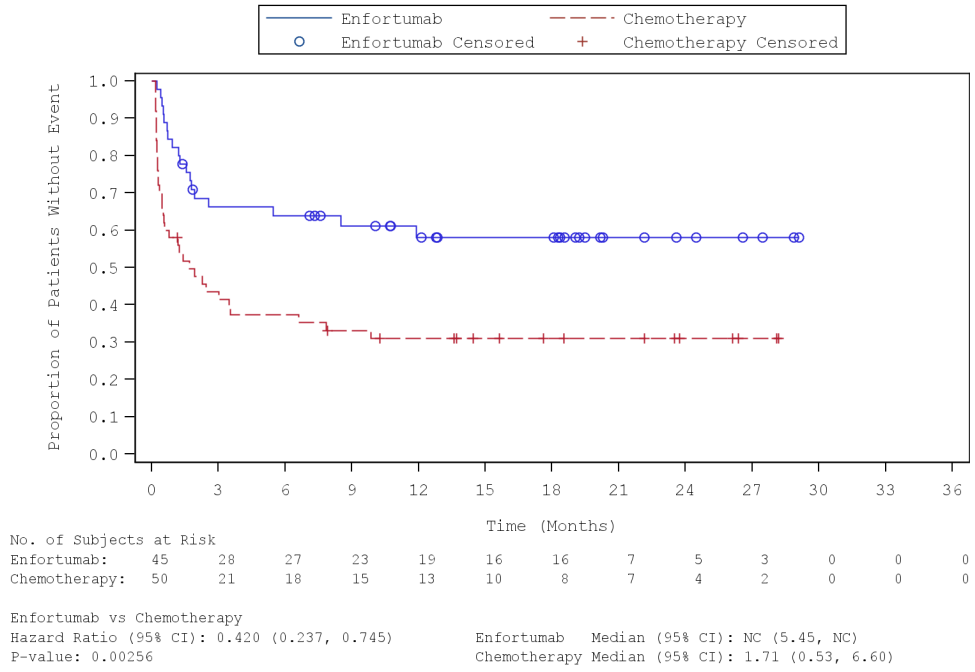



Abbildung 228: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Lebermetastasen (nein)“ für den Endpunkt „SUE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (65)

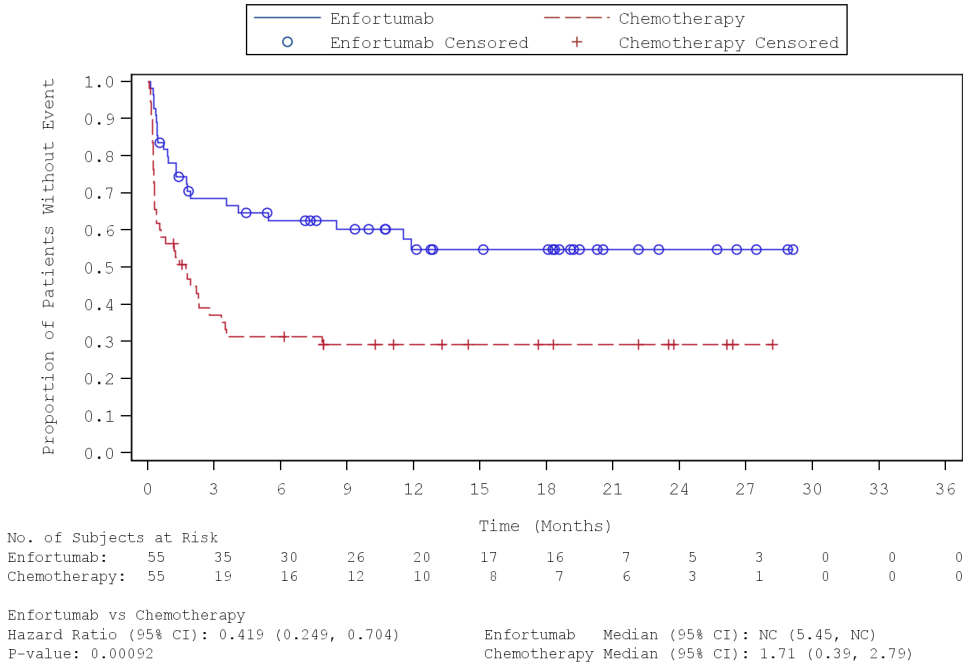



Abbildung 229: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (66)

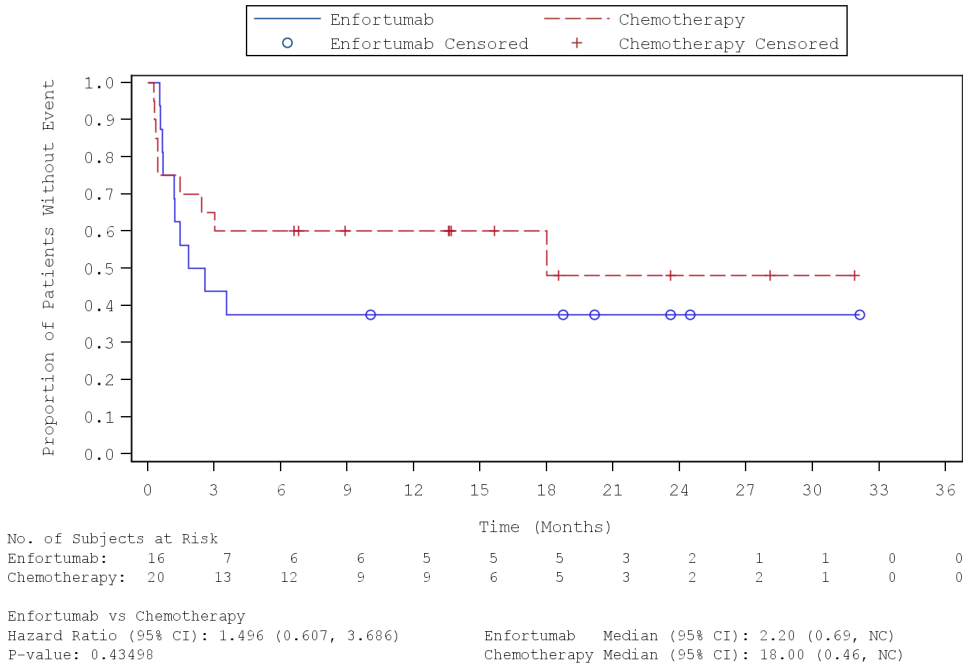



Abbildung 230: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „SUE – Progressionsbereinigt“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (66)

### 1.5.6.5.5 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ – RCT

Tabelle 1-133: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE** | | | | | |
| ***Alter-2*** | | | | | |
| < 75 Jahre | 13/55 (23,6) | n. e. [11,53; n. e.] | 15/55 (27,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,76 [0,36; 1,60] p = 0,4728 |
| ≥ 75 Jahre | 9/16 (56,3) | 5,59 [1,15; n. e.] | 4/20 (20,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 3,69 [1,13; 12,02] p = 0,0303 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0270** |

Quelle: (67)
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: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; PT: *Preferred Term;* SOC: *System Organ Class.*

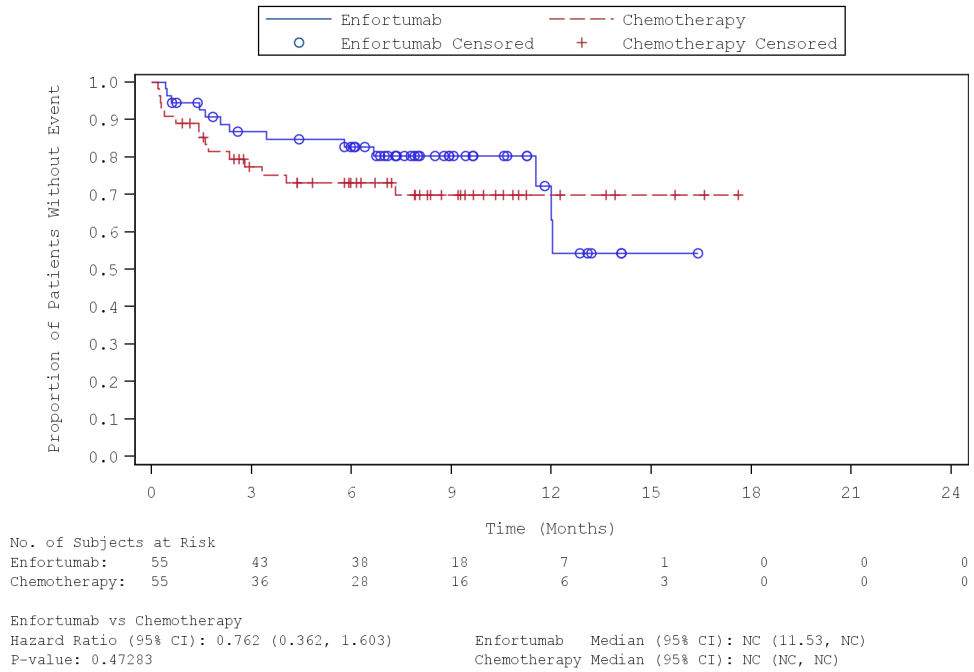



Abbildung 231: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (69)

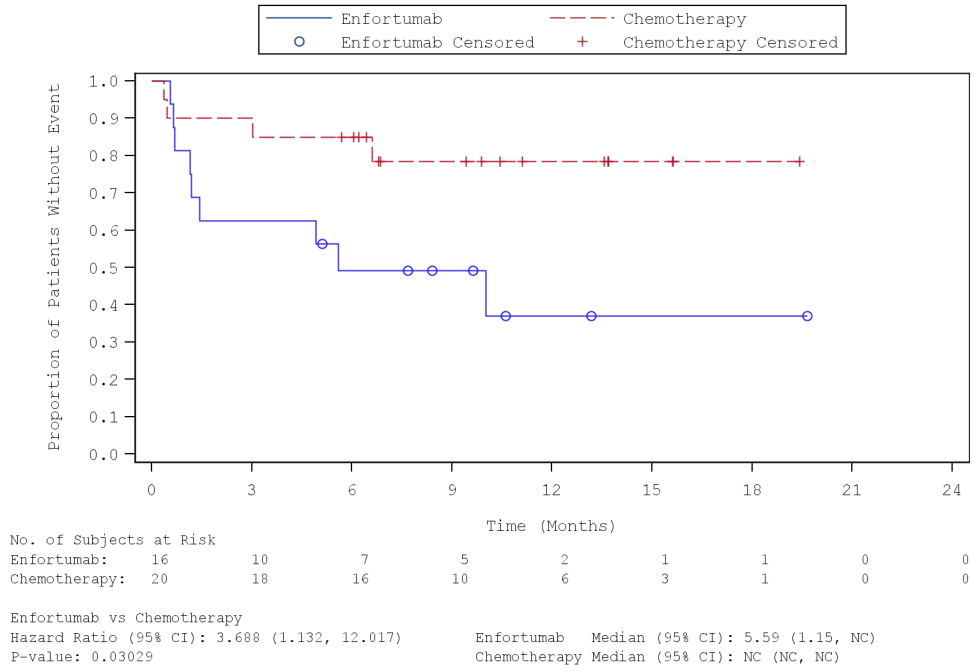



Abbildung 232: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (69)

Tabelle 1-134: Subgruppenanalysen zur Studie EV-301 für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mSAF; *Time-to-event* Analyse) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021

| **Endpunkt Studie EV-301** | **Enfortumab Vedotin** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE** | | | | | |
| ***Alter-2*** | | | | | |
| < 75 Jahre | 15/55 (27,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 16/55 (29,1) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,80 [0,40; 1,62] p = 0,5483 |
| ≥ 75 Jahre | 10/16 (62,5) | 5,59 [1,15; n. e.] | 4/20 (20,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 4,34 [1,36; 13,88] p = 0,0108 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0152** |

Quelle: (68)
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: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.

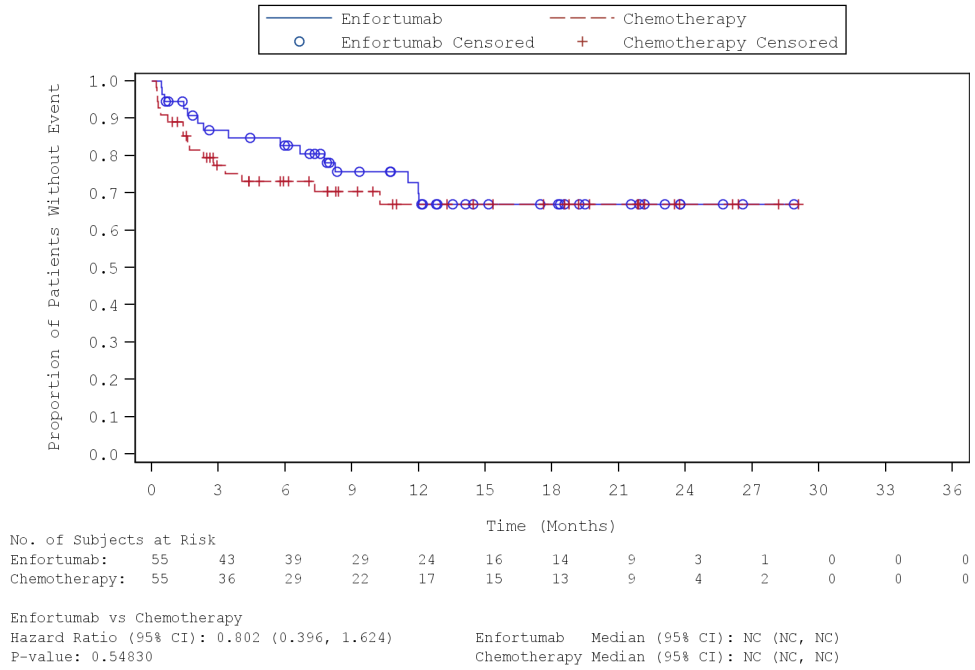



Abbildung 233: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (70)

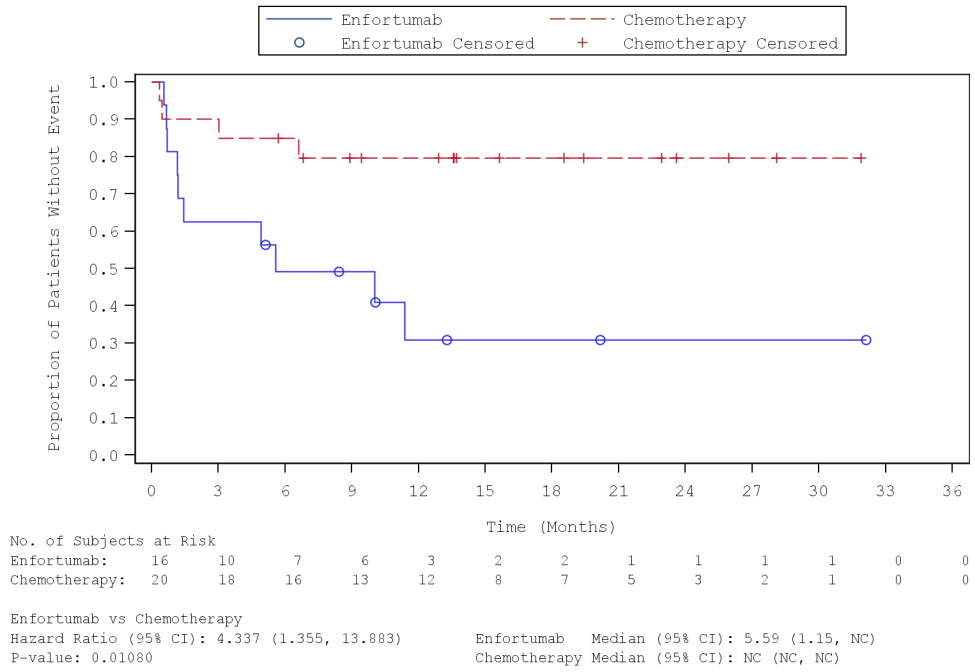



Abbildung 234: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-2 (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (70)

### 1.5.6.5.6 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ – RCT

Tabelle 1-135: 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** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Periphere Neuropathie** | | | | | |
| ***Alter-1*** | | | | | |
| < 65 Jahre | 11/26 (42,3) | 8,61 [4,40; n. e.] | 6/22 (27,3) | n. e. [2,79; n. e.] | 1,44 [0,53; 3,91] p = 0,3892 |
| ≥ 65 Jahre | 24/45 (53,3) | 3,15 [1,87; n. e.] | 7/53 (13,2) | n. e. [n. e.; n. e.] | 6,36 [2,73; 14,86] p < 0,0001 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0261** |
| | | | | | |
| ***ECOC PS*** | | | | | |
| 0 | 16/25 (64,0) | 3,29 [1,41; 11,99] | 1/23 (4,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 22,39 [2,96; 169,08] p < 0,0001 |
| 1 | 19/46 (41,3) | 7,92 [3,15; n. e.] | 12/52 (23,1) | n. e. [n. e.; n. e.] | 2,11 [1,02; 4,36] p = 0,0413 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0311** |

Quelle: (71)
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: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.

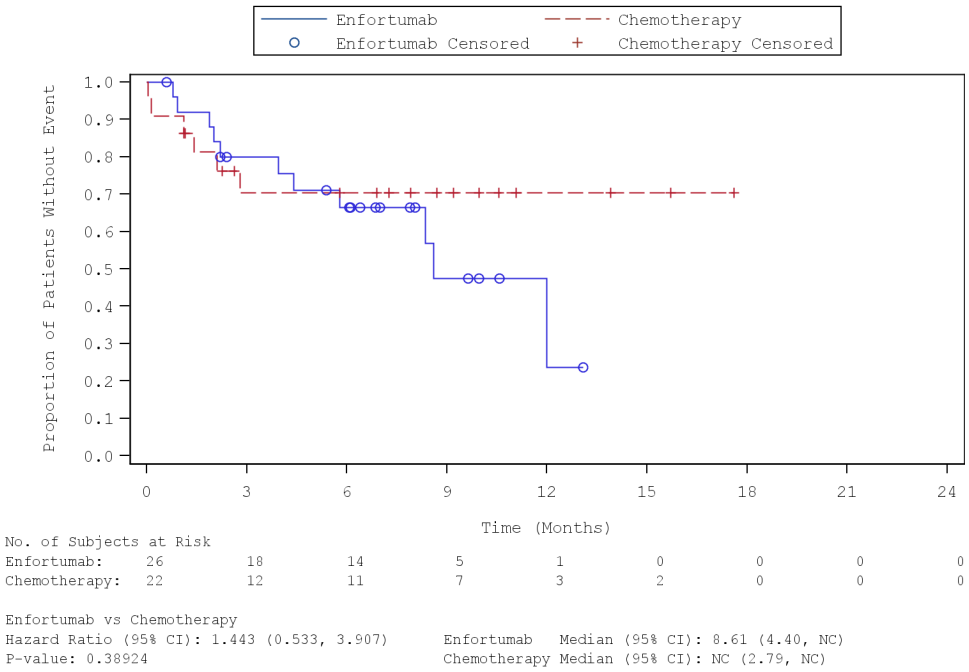



Abbildung 235: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

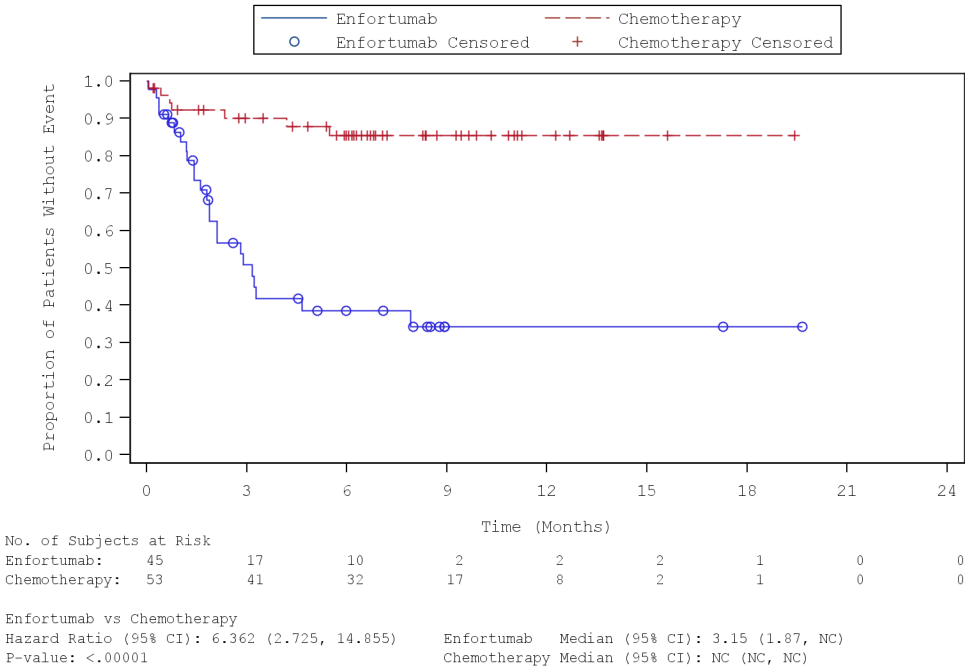



Abbildung 236: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

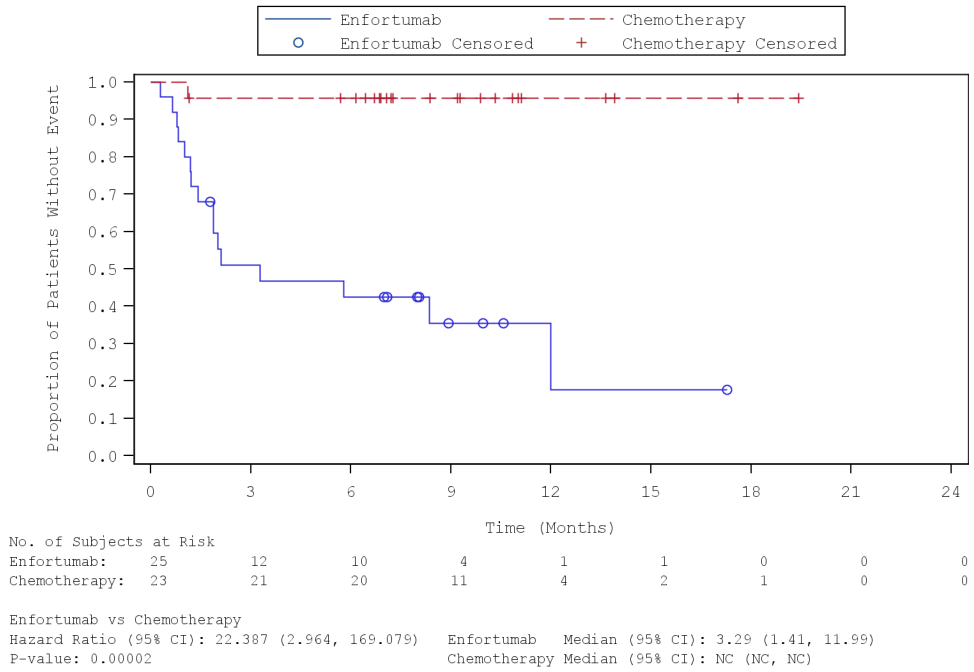



Abbildung 237: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

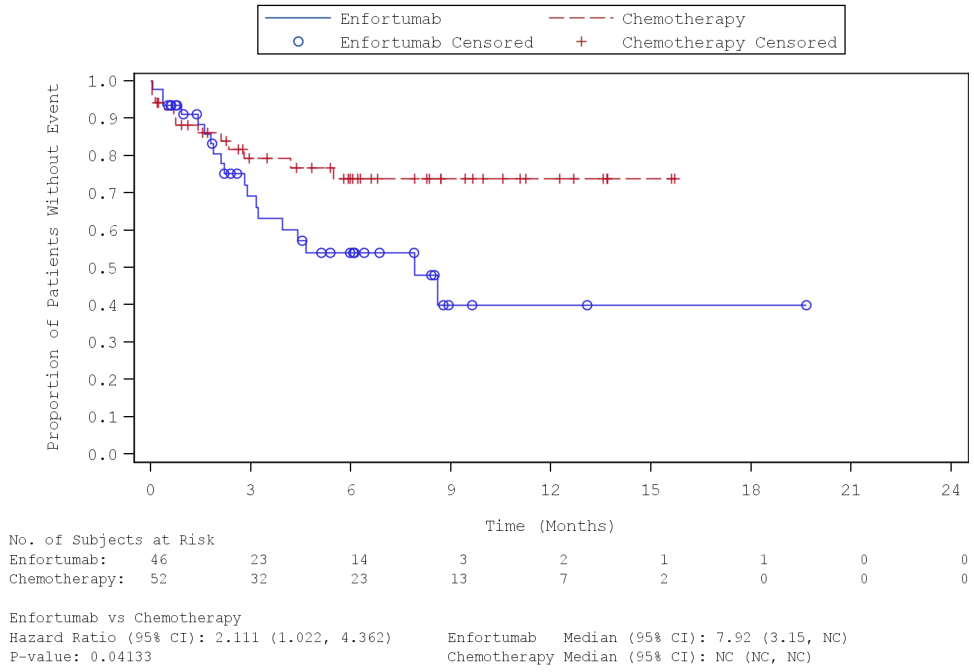



Abbildung 238: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

Tabelle 1-136: 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** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Periphere Neuropathie** | | | | | |
| ***Alter-1*** | | | | | |
| < 65 Jahre | 12/26 (46,2) | 8,80 [4,40; n. e.] | 6/22 (27,3) | n. e. [2,79; n. e.] | 1,54 [0,58; 4,11] p = 0,3352 |
| ≥ 65 Jahre | 24/45 (53,3) | 3,15 [1,87; n. e.] | 8/53 (15,1) | n. e. [n. e.; n. e.] | 5,80 [2,59; 13,02] p < 0,0001 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0407** |
| | | | | | |
| ***ECOC PS*** | | | | | |
| 0 | 16/25 (64,0) | 3,29 [1,41; n. e.] | 1/23 (4,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 23,85 [3,15; 180,31] p < 0,0001 |
| 1 | 20/46 (43,5) | 7,92 [3,15; n. e.] | 13/52 (25,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 2,03 [1,01; 4,09] p = 0,0410 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0240** |

Quelle: (72)
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: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.

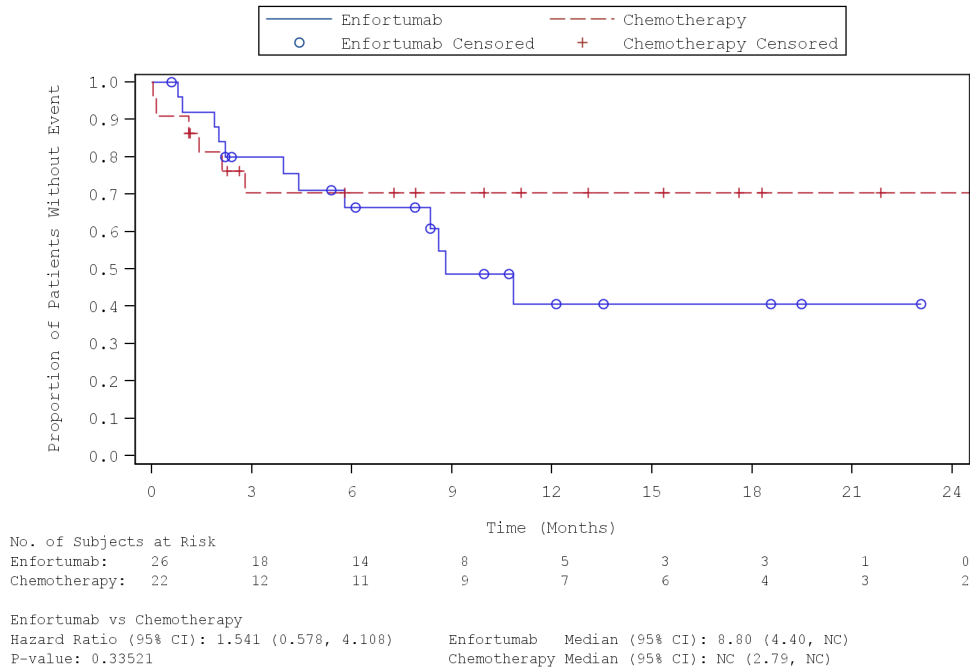



Abbildung 239: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

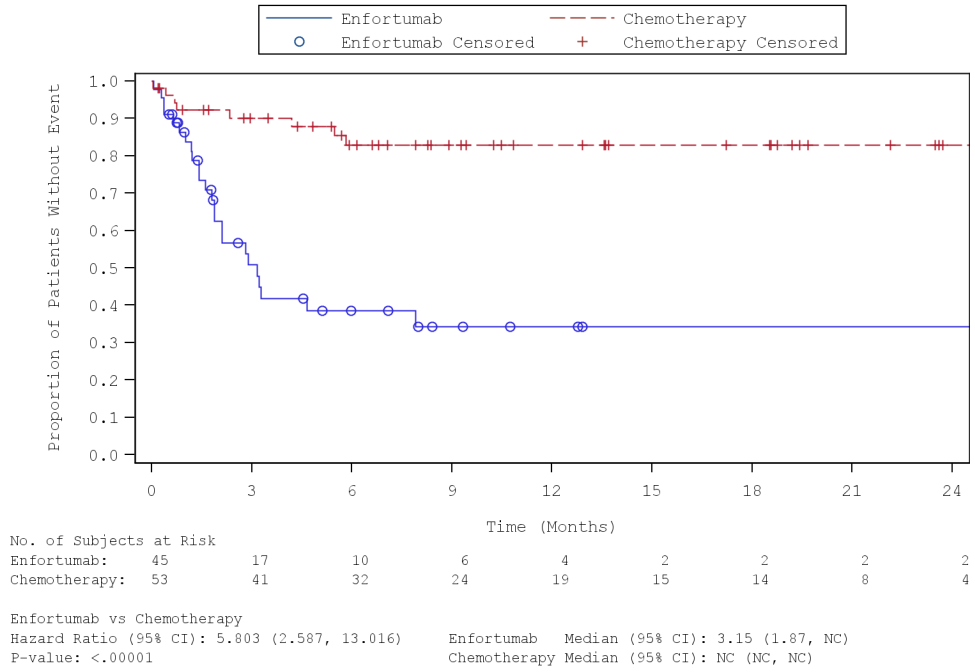



Abbildung 240: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

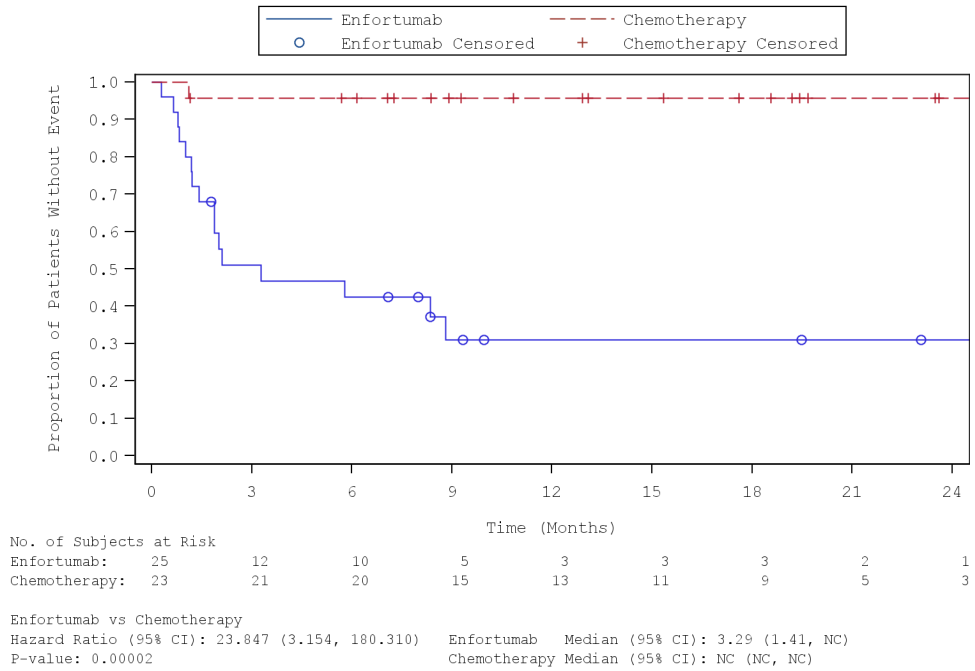



Abbildung 241: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

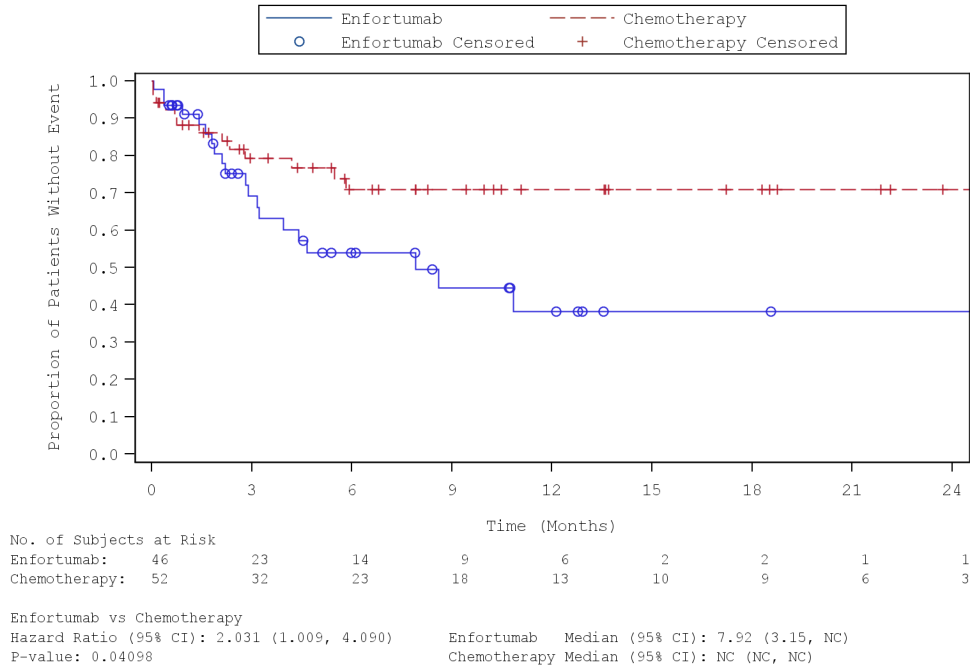



Abbildung 242: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

### 1.5.6.5.7 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE von besonderem Interesse“ – RCT

Tabelle 1-137: 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** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Periphere Neuropathie** | | | | | |
| ***Alter 1*** | | | | | |
| < 65 Jahre | 11/26 (42,3) | 8,61 [4,40; n. e.] | 6/22 (27,3) | n. e. [2,79; n. e.] | 1,44 [0,53; 3,91] p = 0,3892 |
| ≥ 65 Jahre | 24/45 (53,3) | 3,15 [1,87; n. e.] | 7/53 (13,2) | n. e. [n. e.; n. e.] | 6,36 [2,73; 14,86] p < 0,0001 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0261** |
| | | | | | |
| ***ECOC PS*** | | | | | |
| 0 | 16/25 (64,0) | 3,29 [1,41; 11,99] | 1/23 (4,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 22,39 [2,96; 169,08] p < 0,0001 |
| 1 | 19/46 (41,3) | 7,92 [3,15; n. e.] | 12/52 (23,1) | n. e. [n. e.; n. e.] | 2,11 [1,02; 4,36] p = 0,0413 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0311** |

Quelle: (71)
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: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.

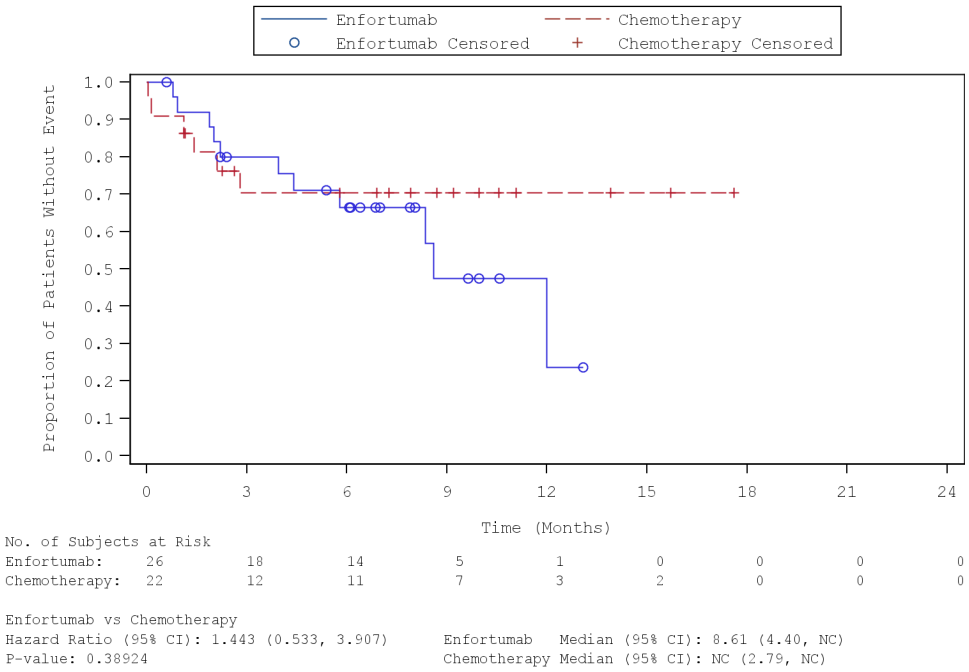



Abbildung 243: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

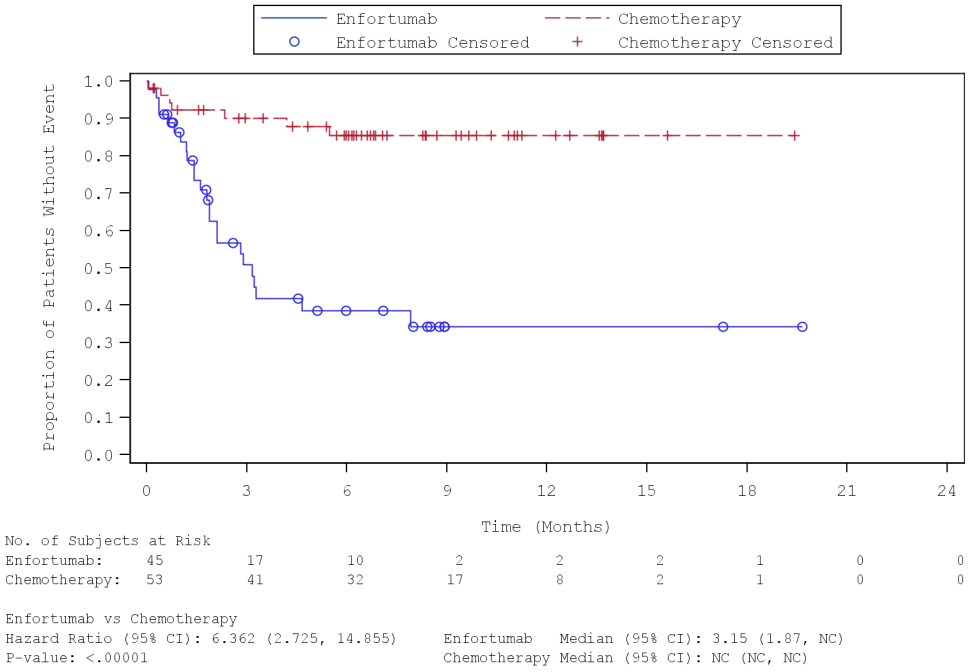



Abbildung 244: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „UEBI – Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

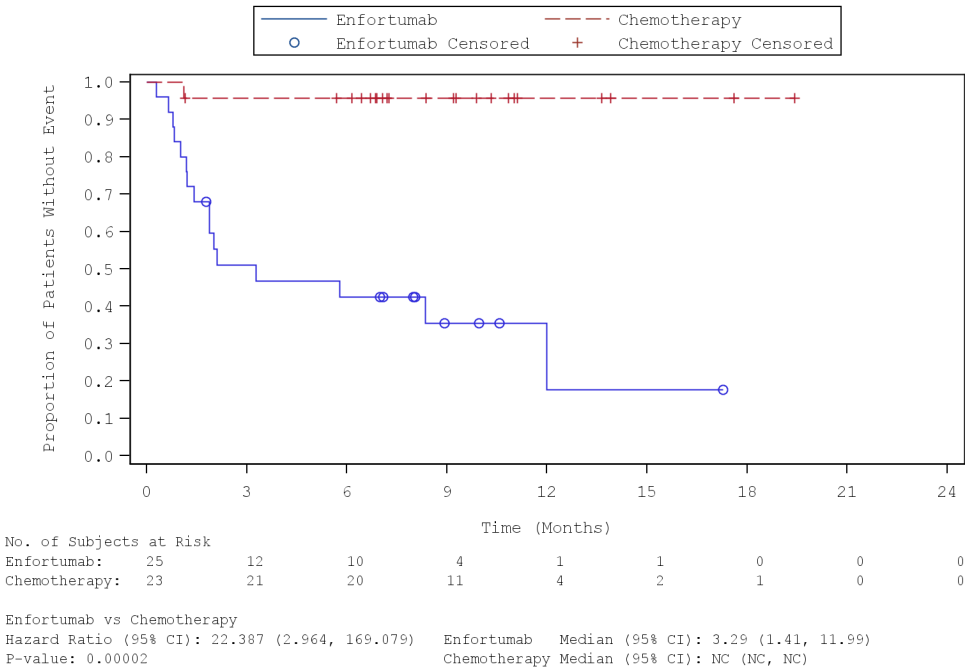



Abbildung 245: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „UEBI – Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

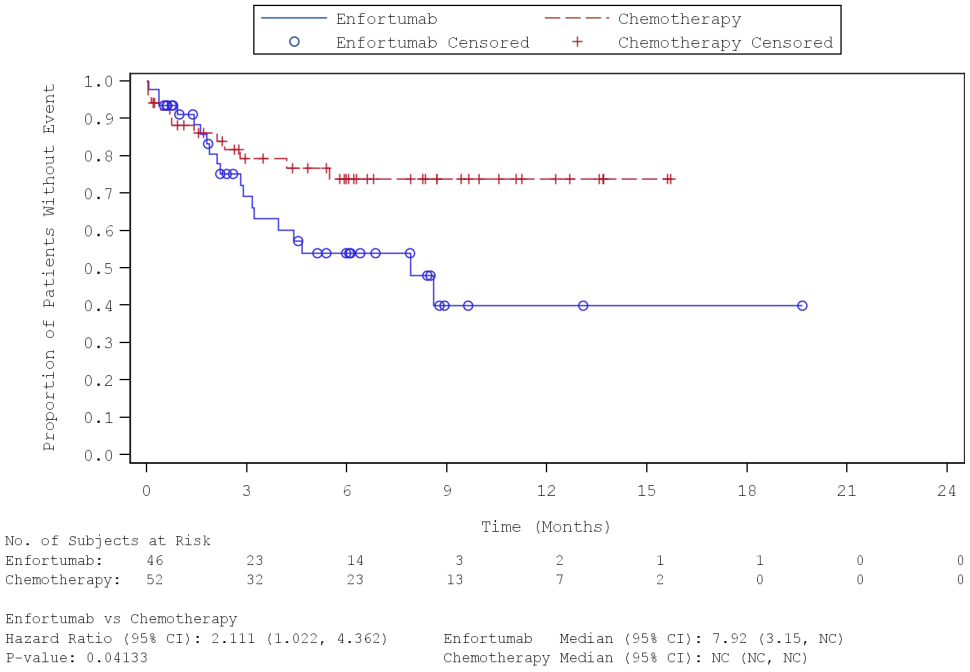



Abbildung 246: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „UEBI – Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020
Quelle: (73)

Tabelle 1-138: 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** | | **Vinflunin** | | **Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **n/N (%)** | **Median [95 %-KI] Monate** | **HR [95 %-KI] p-Wert[a]** |
| **Periphere Neuropathie** | | | | | |
| ***Alter 1*** | | | | | |
| < 65 Jahre | 12/26 (46,2) | 8,80 [4,40; n. e.] | 6/22 (27,3) | n. e. [2,79; n. e.] | 1,54 [0,58; 4,11] p = 0,3352 |
| ≥ 65 Jahre | 24/45 (53,3) | 3,15 [1,87; n. e.] | 8/53 (15,1) | n. e. [n. e.; n. e.] | 5,80 [2,59; 13,02] p < 0,0001 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0407** |
| | | | | | |
| ***ECOC PS*** | | | | | |
| 0 | 16/25 (64,0) | 3,29 [1,41; n. e.] | 1/23 (4,3) | n. e. [n. e.; n. e.] | 23,85 [3,15; 180,31] p < 0,0001 |
| 1 | 20/46 (43,5) | 7,92 [3,15; n. e.] | 13/52 (25,0) | n. e. [n. e.; n. e.] | 2,03 [1,01; 4,09] p = 0,0410 |
| **Interaktions-p-Wert[b]** | | | | | **p = 0,0240** |

Quelle: (72)
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: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht erreicht.

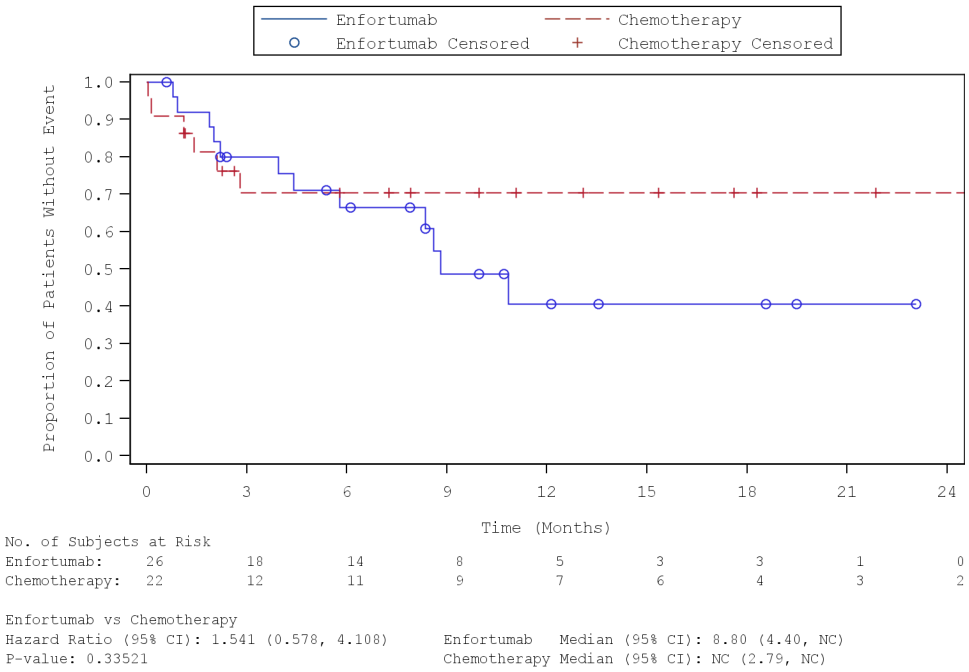



Abbildung 247: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (< 65 Jahre)“ für den Endpunkt „Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

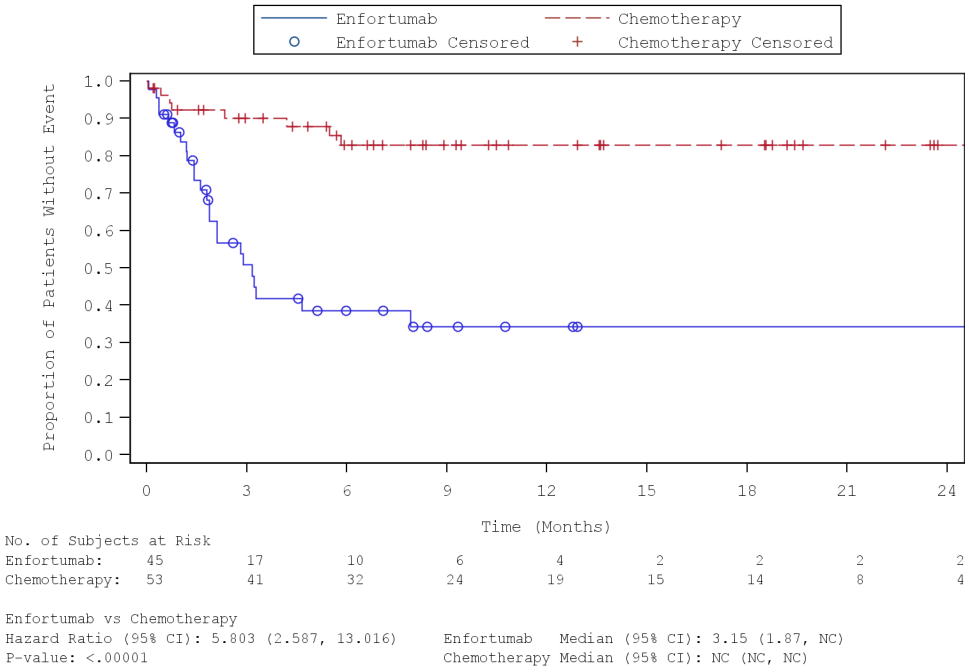



Abbildung 248: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „Alter-1 (≥ 65 Jahre)“ für den Endpunkt „UEBI – Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

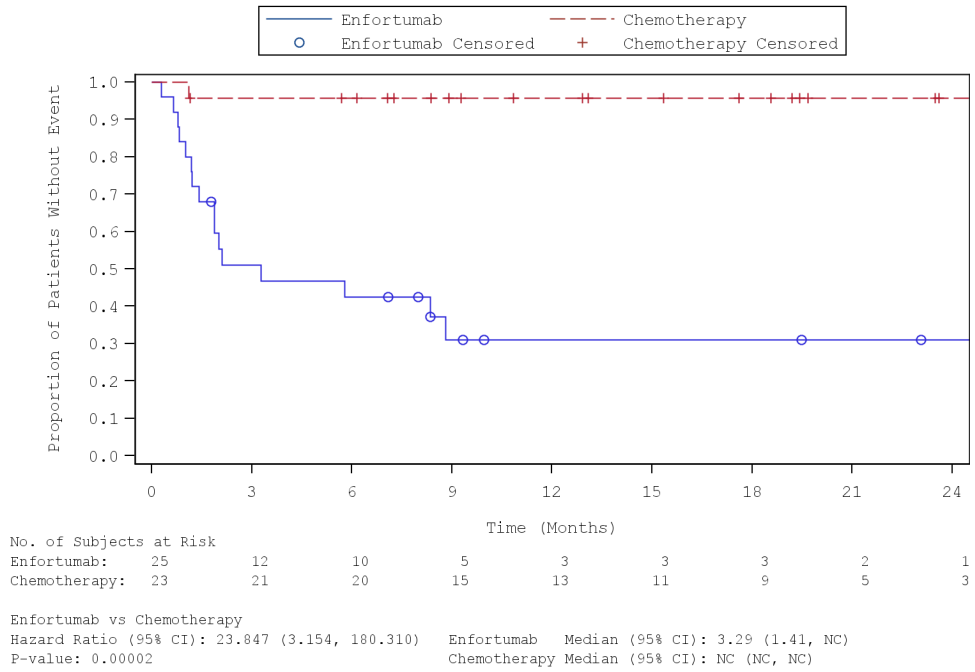



Abbildung 249: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (0)“ für den Endpunkt „UEBI – Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

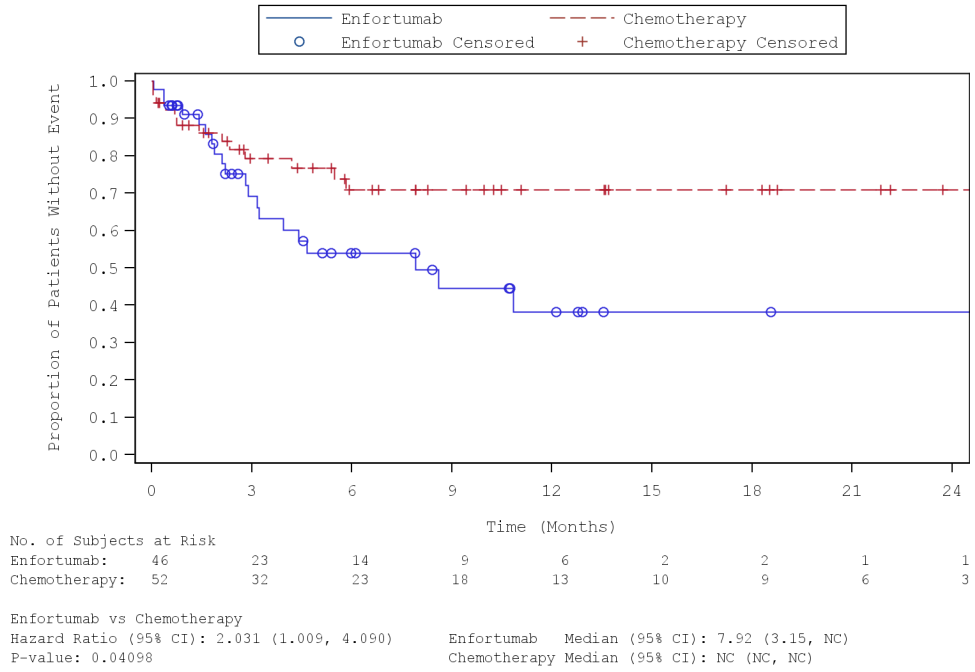



Abbildung 250: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach „ECOG PS (1)“ für den Endpunkt „UEBI – Nicht schwere UEBI – Periphere Neuropathie“ (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021
Quelle: (74)

#### 1.5.6.6 Fazit zu den Subgruppenanalysen – RCT

Im Rahmen der insgesamt 918 (1. Datenschnitt) bzw. 567 (2. Datenschnitt) durchgeführten Subgruppenanalysen konnten 50 (1. Datenschnitt) bzw. 25 (2. Datenschnitt) Belege für eine Interaktion beobachtet werden. Aufgrund der Vielzahl an durchgeführten Subgruppenanalysen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die signifikanten Interaktionstests überwiegend auf das Problem des multiplen Testens zurückzuführen sind. Weiterhin liegt größtenteils keine medizinische Rationale für die jeweiligen Subgruppeninteraktionen vor, was das Vorliegen von Zufallseffekten bekräftigt. Es wird daher insgesamt nicht von einer relevanten Effektmodifikation durch die untersuchten Ausprägungen ausgegangen.

## 1.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. Astellas Pharma. Deskriptive Angaben zu den demographischen Charakteristika, Beobachtungsdauern sowie Rücklaufquoten auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 30.03.2021. 2021.

2. Astellas Pharma. Deskriptive Angaben zu den demographischen Charakteristika und Beobachtungsdauern auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 29.11.2021. 2021.

3. Astellas Pharma. Table CROSS: Summary of Crossover to Enfortumab Vedotin among Subjects Randomized to Chemotherapy. Stand: 14.01.2022. 2022.

4. Astellas Pharma. Table NCAN.SM.mFAS: Summary of Subsequent Anti-Cancer Therapy, by Standardized Medication Name (mFAS) - 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 13.01.2022. 2022.

5. Astellas Pharma. Table NCAN.SM.mFAS: Summary of Subsequent Anti-Cancer Therapy, by Standardized Medication Name (mFAS) - 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 13.01.2022. 2022.

6. 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 [Zugriff: 04.04.2021]. 2020.

7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 638. Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen. Auftrag: GA18-01. [online]. Stand: 20.06.2018. URL: https://www.iqwig.de/download/ga18-01_uebertragbarkeit-von-studienergebnissen-auf-teilpopulationen_arbeitspapier_v1-0.pdf [Zugriff: 22.12.2021]. 2018.

8. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Mortalität auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

9. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Mortalität auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

10. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Mortalität auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

11. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Mortalität auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

12. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Anhebungsregel. Stand: 16.12.2021. 2021.

13. MSD SHARP & DOHME GMBH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Modul 4B [online]. Stand: 06.09.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2072/2017-09-06_Modul4B_Pembrolizumab.pdf [Zugriff: 04.05.2021]. 2017.

14. Powles, T., Duran, I., van der Heijden, M. S., Loriot, Y., Vogelzang, N. J. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2018; 391(10122): 748-757.

15. 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.

16. Astellas Pharma. Fixed Effects Network Meta-Analysis of Overall Survival: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunine. Stand: 21.12.2021. 2021.

17. Astellas Pharma. Bayesian Non-Hierarchical Network Meta-Analysis of Overall Survival: Enfortumab Vedotin vs. Vinflunine. Stand: 21.12.2021. 2021.

18. Astellas. POST HOC STATISTICAL ANALYSIS PLAN. Version 1.0. A Network Meta Analysis (NMA) of Enfortumab Vedotin, Taxanes and Vinflunine for Overall Survival in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. Stand: 09.07.2021. 2021.

19. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Morbidität auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS/mRES) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

20. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zum Progressionsfreien Überleben 1 (PFS1) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

21. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Morbidität auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS/mRES) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

22. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zum Progressionsfreien Überleben 1 (PFS1) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

23. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO (EORTC QLQ-C30 - MID ≥ 10 Punkte) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

24. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO (EORTC QLQ-C30 - Responderschwelle ≥ 15 Punkte) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

25. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den PRO (EORTC QLQ-C30 - Responderschwelle ≥ 15 Punkte) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

26. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den PRO (EORTC QLQ-C30 - MID ≥ 10 Punkte) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

27. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO (EORTC QLQ-C30 + EQ-5D VAS - MMRM) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

28. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Grafischer Verlauf) zu den PRO (EORTC QLQ-C30 + EQ-5D VAS - MMRM) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

29. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO (EQ-5D VAS - MID ≥ 10 Punkte) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

30. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO (EQ-5D VAS - MID ≥ 7 Punkte) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

31. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zu den PRO (EQ-5D VAS - Responderschwelle ≥ 15 Punkte) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

32. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den PRO (EQ-5D VAS - MID ≥ 7 Punkte) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

33. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den PRO (EQ-5D VAS - MID ≥ 10 Punkte) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

34. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zu den PRO (EQ-5D VAS - Responderschwelle ≥ 15 Punkte) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mFAS) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

35. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

36. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

37. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

38. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

39. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

40. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

41. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

42. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

43. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit - Nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

44. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit - Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

45. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit - Nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

46. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit - Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

47. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit - Nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

48. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit - Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

49. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit - Nicht schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

50. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit - Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

51. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit - Schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

52. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit - Schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

53. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit - Schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

54. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit - Schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

55. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit - Schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

56. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit - Schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

57. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit - Schwere unerwünschte Ereignisse auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

58. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit - Schwere unerwünschte Ereignisse (progressionsbereinigt) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

59. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

60. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

61. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

62. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

63. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

64. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

65. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

66. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inkl. SOC/PT (progressionsbereinigt) auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

67. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit - Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

68. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit - Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

69. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit - Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

70. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit - Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse inkl. SOC/PT auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

71. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit - AESI auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

72. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Sicherheit - AESI auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

73. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit - AESI auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 1. Datenschnitt vom 15.07.2020. Stand: 16.12.2021. 2021.

74. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen (Kaplan-Meier Kurven) zur Sicherheit - AESI auf Basis der Vinflunin-Teilpopulation (mSAF) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 16.12.2021. 2021.

75. 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.

76. 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.