



IQWiG-Berichte – Nr. 1457

# **Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom) –**

## **Addendum zum Auftrag A22-61 (Dossierbewertung)**

### **Addendum**

Auftrag: A22-107  
Version: 1.0  
Stand: 11.11.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom) – Addendum zum Auftrag A22-61

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

11.10.2022

## **Interne Auftragsnummer**

A22-1077

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Ivona Djuric
- Erika Baumbach
- Florina Kerekes
- Mattea Patt
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter**

Enfortumab Vedotin, Urologische Tumoren, Karzinom – Übergangszell-, Nutzenbewertung, NCT03474107

**Keywords**

Enfortumab Vedotin, Urologic Neoplasms, Carcinoma – Transitional Cell, Benefit Assessment, NCT03474107

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Bewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1 Studiencharakteristika</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2 Ergebnisse</b> .....	<b>9</b>
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	9
2.2.2 Ergebnisse.....	10
2.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	14
<b>2.3 Zusammenfassung</b> .....	<b>17</b>
<b>3 Literatur</b> .....	<b>18</b>
<b>Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen</b> .....	<b>19</b>
<b>Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten</b> .....	<b>30</b>
<b>B.1 Mortalität</b> .....	<b>30</b>
<b>B.2 Morbidität</b> .....	<b>31</b>
<b>B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> .....	<b>35</b>
<b>B.4 Nebenwirkungen</b> .....	<b>38</b>
<b>B.5 Subgruppenanalysen</b> .....	<b>47</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe .....	3
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe .....	5
Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe .....	7
Tabelle 4: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe, 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	8
Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	10
Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe .....	11
Tabelle 7: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe....	15
Tabelle 8: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe, 2. Datenschnitt 30.07.2021.....	20
Tabelle 9: Häufige SUEs– RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe, 2. Datenschnitt 30.07.2021.....	24
Tabelle 10: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe, 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	25
Tabelle 11: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe, 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	27

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	30
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020 .....	31
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020 .....	31
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020 .....	32
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020 .....	32
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020 .....	33
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020 .....	33
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020 .....	34
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020 .....	34
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020 .....	35
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020 .....	35
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020 .....	36
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020 .....	36
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ- C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020 .....	37
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ- C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020 .....	37
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt UEs (ergänzend dargestellt) – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	38
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs – 2. Datenschnitt 30.07.2021 ....	38
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	39

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	39
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (SMQ, UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	40
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt febrile Neutropenie (PT, SUEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	40
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hyperglykämie (PT, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	41
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	41
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gehstörung (PT, UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	42
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Myalgie (PT, UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	42
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dysgeusie (PT, UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	43
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Akute Nierenschädigung (PT, SUEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	43
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	44
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	44
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, SUEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	45
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	45
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	46
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Geschlecht männlich – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	47
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Geschlecht weiblich – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	47
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), Geschlecht männlich – 1. Datenschnitt 15.07.2020 .....	48
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), Geschlecht weiblich – 1. Datenschnitt 15.07.2020 .....	48
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), Alter < 65 Jahre – 1. Datenschnitt 15.07.2020 .....	49

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), Alter $\geq 65$ Jahre – 1. Datenschnitt 15.07.2020 .....	49
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt febrile Neutropenie (PT, SUEs), Geschlecht männlich – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	50
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt febrile Neutropenie (PT, SUEs), Geschlecht weiblich – 2. Datenschnitt 30.07.2021.....	50
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Alter $< 65$ Jahre – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	51
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Alter $\geq 65$ Jahre – 2. Datenschnitt 30.07.2021.....	51
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Lebermetastasen ja – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	52
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Lebermetastasen nein – 2. Datenschnitt 30.07.2021 .....	52

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PD-1	Programmed Death Receptor-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## **1 Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.10.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A22-61 (Enfortumab Vedotin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der Gesamtpopulation der Studie EV-301 anhand der durch den pU vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Dossier [2].

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

## 2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen Programmed Death Receptor-1(PD-1)- oder Programmed Death Ligand-1(PD-L1)-Inhibitor erhalten haben, wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) EV-301 eingeschlossen. Die Studie EV-301 ist eine noch laufende, offene RCT, in der Enfortumab Vedotin mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel, jeweils als Monotherapie, verglichen wird.

Der pU hat im Dossier sowohl Ergebnisse der Gesamtpopulation als auch Ergebnisse einer Teilpopulation vorgelegt, die ausschließlich Patientinnen und Patienten aus dem Interventions- bzw. Kontrollarm enthält, die bei Zuteilung zum Vergleichsarm Vinflunin erhalten sollten (Vinflunin-Teilpopulation). Die Nutzenbewertung erfolgte auf Basis der Ergebnisse der Vinflunin-Teilpopulation, da von den 3 eingesetzten Chemotherapien nur Vinflunin eine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA darstellt.

Auftragsgemäß erfolgt in den folgenden Abschnitten eine Bewertung der Gesamtpopulation der Studie EV-301. Alle Angaben in den nachfolgenden Abschnitten beziehen sich auf die Gesamtpopulation (N = 608).

### 2.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie EV-301 findet sich in der Dossierbewertung A22-61. In Tabelle 1 sind die Charakteristika der Interventionen der Studie EV-301 dargestellt.

Tabelle 1: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>

Studie	Intervention	Vergleich <sup>a</sup>
EV-301	Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg KG <sup>b</sup> i. v., an Tag 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus	Vinflunin 320 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. <sup>c</sup> , an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus oder Docetaxel <sup>d</sup> 75 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v., an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus oder Paclitaxel <sup>e</sup> 175 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v., an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus
<b>Therapieanpassung</b> bei Bedarf Dosisanpassung oder Unterbrechung der Behandlung möglich <sup>f</sup>		
<b>Vorbehandlung</b> <u>erforderlich</u>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) und 1 PD-1- oder PD-L1-Inhibitor</li> </ul>		
<u>nicht erlaubt</u>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enfortumab Vedotin oder andere MMAE-basierte ADCs</li> <li>▪ Vorbehandlungen mit allen im Vergleichsarm möglichen Chemotherapien (Docetaxel, Vinflunin und Paclitaxel)</li> <li>▪ &gt; 1 Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, einschließlich adjuvanter oder neoadjuvanter Chemotherapie mit Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende</li> <li>▪ nicht abgeschlossene Behandlung mit Chemotherapie, Biologika, Immuntherapien oder anderen Prüfpräparaten ≤ 2 Wochen vor 1. Dosis der Studienmedikation</li> <li>▪ Bestrahlung oder große chirurgische Intervention ≤ 4 Wochen vor 1. Dosis der Studienmedikation</li> </ul>		
<b>Begleitbehandlung</b> <u>nicht erlaubt</u>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere Chemotherapie oder Krebstherapie (ausgenommen endokrine Therapie zur adjuvanten Behandlung von Brustkrebs oder Wirkstoffe zur Behandlung von Knochenmetastasen)</li> <li>▪ Bestrahlung (Ausnahme bei symptomatischen singulären Läsionen oder an den Knochen, nach Rücksprache mit dem Sponsor)</li> </ul>		

Tabelle 1: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>

Studie	Intervention	Vergleich <sup>a</sup>
	<p>a. In der Studie EV-301 standen die Chemotherapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel zur Auswahl.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mit Körpergewicht <math>\geq 100</math> kg wurde eine Maximaldosis von 125 mg verabreicht. Die Dosis wurde für alle Patientinnen und Patienten am Tag 1 jedes Zyklus Neuberechnet.</p> <p>c. Empfohlene Dosis für Patientinnen und Patienten <math>&lt; 75</math> Jahre. Abweichende Dosis für folgende Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 280 mg/m<sup>2</sup> für Patientinnen und Patienten 75 bis <math>&lt; 80</math> Jahre alt, mit moderater Nierenfunktionsstörung (<math>40 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}</math>), mit ECOG-PS 1 und / oder mit einer vorherigen Bestrahlung des Beckenbereichs</li> <li>▫ 250 mg/m<sup>2</sup> für Patientinnen und Patienten <math>\geq 80</math> Jahre alt, leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Grad A) und / oder Nierenfunktionsstörung (<math>30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} &lt; 40 \text{ ml/min}</math>)</li> </ul> <p>d. Entsprechend der Vorgaben der Fachinformation sollen alle Patientinnen und Patienten 3 Tage lang vor jeder Administration von Docetaxel mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason 16 mg täglich) vorbehandelt werden, um die Wahrscheinlichkeit und Schwere einer Flüssigkeitsretention sowie einer Überempfindlichkeitsreaktion zu verringern.</p> <p>e. Entsprechend der Vorgaben der Fachinformation sollen alle Patientinnen und Patienten zur Vermeidung einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion vor jeder Administration von Paclitaxel nach einem von der behandelnden Ärztin / dem behandelnden Arzt festgelegten Therapieregime, mit folgenden Wirkstoffen vorbehandelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Dexamethason 20 mg oral (12 und 6 Stunden vor der Paclitaxel-Gabe)</li> <li>▫ Diphenhydramin (oder ein Äquivalent) 50 mg i. v. (30 bis 60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe)</li> <li>▫ Cimetidin 300 mg oder Ranitidin 50 mg i. v. (30 bis 60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe)</li> </ul> <p>f. Toxizitätsbedingte Dosisanpassungen bis hin zum Behandlungsabbruch wurden bei Patientinnen und Patienten, die Vinflunin oder Enfortumab Vedotin erhielten, ohne relevante Abweichung zu den Anforderungen in den jeweiligen Fachinformationen vorgenommen. Für die Taxane Docetaxel und Paclitaxel liegen in den jeweiligen Fachinformationen keine Angaben zu Dosisanpassungen in diesem Anwendungsgebiet vor.</p> <p>ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; CrCl: creatinine clearance; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; MMAE: Monomethyl Auristatin E; PD-(L)1: Programmed Death Receptor (Ligand) 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

Die Behandlung mit Enfortumab Vedotin und Vinflunin erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation [3,4]. Abweichungen von den Vorgaben der Fachinformationen sind in der Dossierbewertung A22-61 beschrieben. Für die Taxane Paclitaxel und Docetaxel liegen in den Fachinformationen keine Angaben zur Dosierung und Art der Anwendung im Anwendungsgebiet Urothelkarzinom vor, da keine Zulassung für diese im Anwendungsgebiet vorliegt. Die Dosierung von Docetaxel und Paclitaxel entspricht jedoch den jeweils empfohlenen Dosierungen von Docetaxel- bzw. Paclitaxel-Monotherapien anderer zugelassener Anwendungsgebiete [5,6].

### Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der Studie EV-301.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Enfortumab Vedotin N <sup>b</sup> = 301	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> N <sup>b</sup> = 307
<b>EV-301</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	67 (9)	67 (10)
Geschlecht [w / m], %	21 / 79	24 / 76
Abstammung, n (%)		
weiß	159 (53)	155 (51)
asiatisch	97 (32)	103 (34)
andere / unbekannt	45 (15) <sup>c</sup>	49 (16) <sup>c</sup>
Region, n (%)		
Westeuropa	126 (42)	129 (42)
Vereinigte Staaten	43 (14)	44 (14)
Rest der Welt	132 (44)	134 (44)
ECOG-PS, n (%)		
0	120 (40)	124 (40)
1	181 (60)	183 (60)
Lebermetastasen, n (%)		
ja	93 (31)	95 (31)
nein	208 (69)	212 (69)
Viszerale Metastasen, n (%)		
ja	234 (78)	250 (82)
nein	67 (22)	56 (18)
primärer Krankheitsursprung, n (%)		
oberer Trakt	98 (33)	107 (35)
Blase / andere	203 (67)	200 (65)
gegenwärtiges Krankheitsausmaß, n (%)		
metastasiert	290 (96)	289 (94)
lokal fortgeschritten	11 (4)	18 (6)
Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%)		
1	39 (13) <sup>d</sup>	32 (10) <sup>d</sup>
2	223 (74)	238 (78)
≥ 3	39 (13)	37 (12)
Therapieabbruch 1. Datenschnitt 15.07.2020, n (%) <sup>e</sup>	245 (81)	285 (93)
Studienabbruch 1. Datenschnitt 15.07.2020, n (%) <sup>f</sup>	147 (49)	183 (60)
Therapieabbruch 2. Datenschnitt 30.07.2021, n (%) <sup>g</sup>	285 (95)	301 (98)
Studienabbruch 2. Datenschnitt 30.07.2021, n (%) <sup>h</sup>	224 (74)	254 (83)

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Enfortumab Vedotin N <sup>b</sup> = 301	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> N <sup>b</sup> = 307
<p>a. In der Studie EV-301 standen die Chemotherapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel zur Auswahl.  b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten.  c. eigene Berechnung  d. Patientinnen und Patienten mit nur einer vorherigen Therapielinie erhielten im Rahmen einer klinischen Studie eine Kombinationstherapie aus einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor  e. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (59 % vs. 59 %), UEs (14 % vs. 15 %), Rückzug der Einwilligung (5 % vs. 9 %).  f. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Tod (45 % vs. 54 %), Rückzug der Einwilligung (4 % vs. 5 %).  g. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (67 % vs. 62 %), UEs (17 % vs. 16 %), Rückzug der Einwilligung (5 % vs. 9 %).  h. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Tod (69 % vs. 77 %), Rückzug der Einwilligung (5 % vs. 5 %).</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; m: männlich; MW: Mittelwert;  n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten;  PD-(L)1: Programmed Death Receptor (Ligand) 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;  SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar.

Zu beiden Datenschnitten gab es Unterschiede zwischen den Studienarmen zum Therapie- und Studienabbruch, wobei sich im Kontrollarm jeweils höhere Abbruchraten zeigten.

### Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 3 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Gesamtpopulation und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Enfortumab Vedotin N <sup>b</sup> = 301	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> N <sup>b</sup> = 307
<b>EV-301</b>		
Behandlungsdauer, 1. Datenschnitt 15.07.2020 [Monate]	n = 296	n = 291
Median [Min; Max]	5,0 [0,5; 19,4]	3,5 [0,2; 15,0]
Mittelwert (SD)	5,4 (3,7)	4,0 (3,0)
Behandlungsdauer, 2. Datenschnitt 30.07.2021 [Monate] <sup>c</sup>		
Median [Min; Max]	5,0 [0,5; 29,9]	3,4 [0,2; 26,4]
Mittelwert (SD)	6,5 (5,8)	4,5 (4,4)
Beobachtungsdauer [Monate] <sup>c</sup>	n = 301	n = 307
Gesamtüberleben, 2. Datenschnitt 30.07.2021		
Median [Min; Max] <sup>d</sup>	11,7 [0,3; 35,8]	8,5 [0,0; 32,1]
Mittelwert (SD) <sup>d</sup>	13,2 (8,6)	11,1 (8,3)
Morbidität (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), 1. Datenschnitt 15.07.2020	n = 301	n = 307
Median [Min; Max]	5,4 [0,0; 19,1]	3,5 [0,0; 15,0]
Mittelwert (SD)	5,6 (3,8)	4,1 (3,1)
Nebenwirkungen, 2. Datenschnitt 30.07.2021	n = 296	n = 291
Median [Min; Max]	5,6 [1,0; 30,7]	3,8 [1,0; 31,1]
Mittelwert (SD)	7,2 (6,0)	5,3 (5,3)
<p>a. In der Studie EV-301 standen die Chemotherapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel zur Auswahl.  b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten  c. eigene Umrechnung aus Angaben in Tagen  d. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie die Beobachtungsdauer berechnet wurde.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation zu beiden Datenschnitten war im Interventionsarm länger als im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt im Interventionsarm 11,7 Monate und im Kontrollarm 8,5 Monate. Für die Endpunkte der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen, deren Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt war (siehe A22-61), sind die Beobachtungszeiten demgegenüber deutlich verkürzt. Es lassen sich für diese Endpunkte daher nur Aussagen zu der Zeit unter Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) treffen, die in beiden Behandlungsarmen im Median circa die Hälfte der jeweiligen medianen Beobachtungsdauer

für das Gesamtüberleben umfasst (Tabelle 3). Daten für den gesamten Beobachtungszeitraum fehlen für diese Endpunkte.

### Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 4 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 4: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup>, 2. Datenschnitt 30.07.2021

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Enfortumab Vedotin N = 301	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>b</sup> N = 307
<b>EV-301</b>		
Gesamt <sup>c</sup>	132 (43,9)	145 (47,2)
Radiotherapie	24 (8,0)	31 (10,1)
Paclitaxel	18 (6,0)	12 (3,9)
Pembrolizumab	14 (4,7)	15 (4,9)
Enfortumab Vedotin	3 (1,0)	16 (5,2) <sup>d</sup>
Carboplatin + Gemcitabin	8 (2,7)	4 (1,3)
Vinflunin	9 (3,0)	0 (0)
Sacituzumab Govitecan	1 (0,3)	7 (2,3)
Cisplatin + Gemcitabin	3 (1,0)	4 (1,3)
Erdaftinib	3 (1,0)	4 (1,3)
Pemetrexed	3 (1,0)	3 (1,0)
Cisplatin + Doxorubicin + Methotrexat + Vinblastin	2 (0,7)	3 (1,0)
Cisplatin + Gemcitabin + Paclitaxel	1 (0,3)	4 (1,3)
Docetaxel	3 (1,0)	2 (0,7)
Carboplatin + Paclitaxel	2 (0,7)	2 (0,7)
Gemcitabin + Paclitaxel	3 (1,0)	1 (0,3)
Kombinationen antineoplastischer Wirkstoffe	12 (4,0)	10 (3,3)
Alle anderen therapeutischen Produkte	3 (1,0)	6 (2,0)
<p>a. Folgetherapien, die in mindestens 1 % in einem Studienarm genommen wurden.  b. In der Studie EV-301 standen die Chemotherapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel zur Auswahl.  c. Patientinnen und Patienten mit mindestens einer antineoplastischen Folgetherapie; nachfolgende Angaben zu den spezifischen Therapien beziehen sich nur auf die 1. Folgetherapie.  d. Gemäß Amendment 3 des Studienprotokolls vom 14.09.2020 nach dem 1. Datenschnitt (15.07.2020) war ein Wechsel aus dem Vergleichsarm zu einer Behandlung des Interventionsarms mit Enfortumab Vedotin möglich. Dies ist bis zum 2. Datenschnitt bei 13 (4,2 %) Patientinnen und Patienten erfolgt. 3 weitere Patientinnen und Patienten erhielten Enfortumab Vedotin nicht im Rahmen des beschriebenen Treatment-Switchings.</p> <p>n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Nach Abbruch der Studienmedikation haben 44 % (Enfortumab Vedotin-Arm) bzw. 47 % (Chemotherapiearm) der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie erhalten. Die häufigste Folgetherapie war in beiden Studienarmen eine Radiotherapie.

## 2.2 Ergebnisse

### 2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

Es werden folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
  - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - Verstopfung
  - periphere Neuropathie (standardisierte medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA]-Abfrage [SMQ], UE)
  - febrile Neutropenie (bevorzugter Begriff [PT], SUEs)
  - Hyperglykämie (PT, schwere UEs)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Tabelle 5 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)	SUEs	Schwere UEs <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs	Verstopfung	Periphere Neuropathie (SMQ, UEs)	Febrile Neutropenie (PT, SUEs)	Hyperglykämien (PT, schwere UEs <sup>b</sup> )	Weitere spezifische UEs <sup>c</sup>
EV-301	ja	ja <sup>d</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	nein <sup>e</sup>	ja	ja	ja	ja

a. In der Studie EV-301 standen die Chemotherapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel zur Auswahl.  
b. operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$   
c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Augenerkrankungen (SOC, UEs), Gehstörung (PT, UEs), Myalgie (PT, UEs), Dysgeusie (PT, UEs), Akute Nierenschädigung (PT, SUEs), Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, SUEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs) und Untersuchungen (SOC, schwere UEs).  
d. gilt nicht für die Symptomskala Verstopfung, für die keine verwertbaren Daten vorliegen; zur Begründung siehe Dossierbewertung A22-61  
e. keine verwertbaren Daten; zur Begründung siehe Dossierbewertung A22-61

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff;  
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse;  
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu den Responsekriterien für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und die EQ-5D VAS sowie zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen (Gesamtraten SUEs und schwere UEs, sowie Verstopfung) finden sich in der Dossierbewertung A22-61.

## 2.2.2 Ergebnisse

Tabelle 6 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Enfortumab Vedotin mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben und für die eine Chemotherapie geeignet ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang A und die Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin		Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup>		Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup>  HR [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>EV-301</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben (2. Datenschnitt 30.07.2021)	301	12,91 [11,01; 14,92] 207 (68,8)	307	8,94 [8,25; 10,25] 237 (77,2)	0,70 [0,58; 0,85]; < 0,001
<b>Morbidität</b>					
EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt 15.07.2020) <sup>d</sup>					
Fatigue	301	0,76 [0,59; 0,89] 197 (65,4)	307	0,72 [0,49; 0,82] 180 (58,6)	0,88 [0,71; 1,09]; 0,226
Übelkeit und Erbrechen	301	1,71 [1,41; 2,37] 140 (46,5)	307	1,28 [0,99; 1,87] 141 (45,9)	0,83 [0,65; 1,05]; 0,121
Schmerzen	301	1,08 [0,95; 1,54] 165 (54,8)	307	1,08 [0,95; 1,38] 159 (51,8)	0,87 [0,69; 1,09]; 0,220
Dyspnoe	301	4,44 [1,71; n. b.] 118 (39,2)	307	1,94 [1,51; 2,60] 130 (42,3)	0,78 [0,61; 1,01]; 0,055
Schlaflosigkeit	301	1,81 [1,05; 2,60] 139 (46,2)	307	1,48 [1,08; 2,33] 134 (43,6)	0,85 [0,67; 1,09]; 0,194
Appetitverlust	301	1,08 [0,82; 1,51] 164 (54,5)	307	1,15 [0,99; 1,71] 142 (46,3)	1,00 [0,80; 1,26]; 0,969
Verstopfung			keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>		
Diarrhö	301	2,14 [1,45; 7,49] 129 (42,9)	307	2,79 [1,58; 7,69] 114 (37,1)	1,01 [0,78; 1,30]; 0,938
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, 1. Datenschnitt) <sup>f</sup>	301	2,53 [1,68; 5,52] 132 (43,9)	307	2,10 [1,51; 2,53] 136 (44,3)	0,79 [0,62; 1,01]; 0,069
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt 15.07.2020) <sup>g</sup>					
Globaler Gesundheitsstatus	301	1,41 [1,02; 1,91] 162 (53,8)	307	0,99 [0,79; 1,18] 156 (50,8)	0,79 [0,63; 0,99]; 0,046
Körperliche Funktion	301	1,87 [1,25; 2,66] 153 (50,8)	307	1,45 [1,12; 1,68] 151 (49,2)	0,78 [0,62; 0,99]; 0,041
Rollenfunktion	301	0,99 [0,79; 1,38] 174 (57,8)	307	0,79 [0,72; 0,99] 175 (57,0)	0,76 [0,62; 0,95]; 0,015
Emotionale Funktion	301	5,45 [2,46; 6,54] 116 (38,5)	307	2,43 [1,48; 4,17] 124 (40,4)	0,73 [0,56; 0,95]; 0,019

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin		Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup>		Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> HR [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Kognitive Funktion	301	1,71 [1,28; 2,20] 155 (51,5)	307	1,45 [1,02; 1,64] 143 (46,6)	0,91 [0,72; 1,14]; 0,401
Soziale Funktion	301	1,02 [0,79; 1,41] 167 (55,5)	307	0,89 [0,76; 1,08] 156 (50,8)	0,87 [0,69; 1,09]; 0,203
<b>Nebenwirkungen (2. Datenschnitt 30.07.2021)<sup>h</sup></b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	296	0,20 [0,16; 0,23] 290 (98,0)	291	0,13 [0,10; 0,16] 288 (99,0)	–
SUEs	296	14,36 [5,45; n. b.] 143 (48,3)	291	n. e. [5,26; n. b.] 135 (46,4)	0,94 [0,75; 1,20]; 0,643
schwere UEs <sup>i</sup>	296	1,77 [1,28; 2,27] 216 (73,0)	291	1,41 [0,95; 2,14] 200 (68,7)	0,96 [0,79; 1,17]; 0,734
Abbruch wegen UEs	296	n. e. 62 (20,9)	291	n. e. 61 (21,0)	0,93 [0,65; 1,33]; 0,697
Verstopfung	keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>				
periphere Neuropathie (SMQ, UEs)	296	5,68 [4,63; 8,34] 153 (51,7)	291	n. e. 104 (35,7)	1,40 [1,09; 1,81] 0,008
Febrile Neutropenie (PT, SUEs)	296	n. e. 4 (1,4)	291	n. e. 16 (5,5)	0,23 [0,08; 0,70] 0,005
Hyperglykämie (PT, schwere UEs <sup>i</sup> )	296	n. e. 21 (7,1)	291	n. e. 3 (1,0)	6,93 [2,07; 23,25] < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	296	n. e. 86 (29,1)	291	n. e. 26 (8,9)	3,67 [2,36; 5,70]; < 0,001
Gehstörung (PT, UEs)	296	n. e. 10 (3,4)	291	n. e. 0 (0)	n. b. 0,004
Myalgie (PT, UEs)	296	n. e. 15 (5,1)	291	n. e. 35 (12,0)	0,40 [0,22; 0,73] 0,002
Dysgeusie (PT, UEs)	296	n. e. 75 (25,3)	291	n. e. 24 (8,2)	3,28 [2,07; 5,21] < 0,001
Akute Nierenschädigung (PT, SUEs)	296	n. e. 20 (6,8)	291	n. e. 9 (3,1)	2,17 [0,99; 4,77] 0,048
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC, schwere UEs) <sup>j</sup>	296	n. e. 32 (10,8)	291	n. e. 71 (24,4)	0,38 [0,25; 0,58] < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs) <sup>k</sup>	296	n. e. 32 (10,8)	291	n. e. 14 (4,8)	2,03 [1,08; 3,82] 0,026

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin		Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup>		Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> HR [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, SUEs)	296	n. e. 14 (4,7)	291	n. e. 1 (0,3)	14,23 [1,87; 108,27] < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>i</sup> ) <sup>l</sup>	296	n. e. 58 (19,6)	291	n. e. 35 (12,0)	1,62 [1,07; 2,47] 0,022
Untersuchungen (SOC, schwere UEs <sup>i</sup> ) <sup>m</sup>	296	n. e. 46 (15,5)	291	n. e. 64 (22,0)	0,61 [0,42; 0,90] 0,012

a. In der Studie EV-301 standen die Chemotherapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel zur Auswahl.  
b. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach ECOG PS (0 vs. 1), Region (Vereinigte Staaten vs. Westeuropa vs. sonstige) und Lebermetastasen (ja vs. nein)  
c. p-Wert: 2-seitiger Log-Rank-Test  
d. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).  
e. zur Begründung siehe Dossierbewertung A22-61  
f. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Abnahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).  
g. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).  
h. einschließlich der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind  
i. operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$   
j. darunter die PTs „Anämie“, „febrile Neutropenie“ und „Neutropenie“ als häufigste Manifestationen  
k. darunter die PT „periphere sensorische Neuropathie“ als häufigste Manifestation  
l. darunter die PTs „Pneumonie“ und „bakterielle Harnwegsinfektion“ als häufigste Manifestationen  
m. darunter die PTs „Neutrophilenzahl erniedrigt“ und „Leukozytenzahl erniedrigt“ als häufigste Manifestationen

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben, für die Funktionskalen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion, sowie für die Endpunkte febrile Neutropenie (SUEs), Myalgie (UEs), Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (schwere UEs) und Untersuchungen (schwere UEs) jeweils ein statistisch

signifikanter Unterschied zum Vorteil für Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Dabei gibt es für die Endpunkte Gesamtüberleben und febrile Neutropenie (SUEs) jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht, für die Funktionsskala globaler Gesundheitsstatus und den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) durch das Merkmal Alter und für den Endpunkt Untersuchungen (schwere UEs) durch das Merkmal Lebermetastasen (siehe Abschnitt 2.2.3). Für die Symptomskala Appetitverlust zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.

Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil für Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zeigen sich bei den Endpunkten periphere Neuropathie (UEs), Hyperglykämie (schwere UEs), Augenerkrankungen (UEs), Gehstörung (UEs), Dysgeusie (UEs), akute Nierenschädigung (SUE), Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SUEs) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs).

Bei den übrigen erhobenen Endpunkten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### **2.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für das vorliegende Addendum werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Lebermetastasen (ja vs. nein)

Die genannten Merkmale waren präspezifiziert.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 7: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Enfortumab Vedotin		Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup>		Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup>	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert <sup>b</sup>
<b>EV-301</b>						
<b>Mortalität (2. Datenschnitt 30.07.2021)</b>						
Gesamtüberleben						
Geschlecht						
männlich	238	13,47 [11,01; 17,02] 159 (66,8)	232	8,87 [8,05; 10,02] 187 (80,6)	0,64 [0,52; 0,79]	< 0,001
weiblich	63	11,40 [8,28; 14,92] 48 (76,2)	75	10,68 [7,62; 17,25] 50 (66,7)	1,19 [0,80; 1,78]	0,368
Gesamt					Interaktion:	0,006 <sup>c</sup>
<b>Morbidität</b>						
<b>EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt 15.07.2020)<sup>d</sup></b>						
Appetitverlust						
Geschlecht						
männlich	238	0,99 [0,76; 1,28] 136 (57,1)	232	1,51 [0,99; 1,97] 102 (44,0)	1,13 [0,87; 1,46]	0,347
weiblich	63	1,68 [0,82; n. b.] 28 (44,4)	75	0,99 [0,62; 1,15] 40 (53,3)	0,60 [0,37; 0,97]	0,024
Gesamt					Interaktion:	0,022 <sup>c</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
<b>EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt 15.07.2020)<sup>e</sup></b>						
Globaler Gesundheitsstatus						
Alter						
< 65 Jahre	108	1,45 [0,82; 2,17] 58 (53,7)	111	2,17 [0,99; 5,36] 43 (38,7)	1,16 [0,78; 1,73]	0,466
≥ 65 Jahre	193	1,41 [1,02; 1,94] 104 (53,9)	196	0,95 [0,62; 1,12] 113 (57,7)	0,66 [0,51; 0,87]	0,003
Gesamt					Interaktion:	0,021 <sup>c</sup>
<b>Nebenwirkungen (2. Datenschnitt 30.07.2021)</b>						
Febrile Neutropenie (PT, SUEs)						
Geschlecht						
männlich	234	n. e. [n. b.; n. b.] 2 (0,9)	219	n. e. [n. b.; n. b.] 15 (6,8)	0,12 [0,03; 0,52]	< 0,001
weiblich	62	n. e. [n. b.; n. b.] 2 (3,2)	72	n. e. [n. b.; n. b.] 1 (1,4)	2,36 [0,21; 26,05]	0,447
Gesamt					Interaktion:	0,037 <sup>c</sup>

Tabelle 7: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Enfortumab Vedotin		Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup>		Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup>	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert <sup>b</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) <sup>f</sup>						
Alter						
< 65 Jahre	106	n. e. [n. b.; n. b.] 15 (14,2)	103	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (18,4)	0,69 [0,35; 1,36]	0,300
≥ 65 Jahre	190	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (8,9)	188	n. e. [n. b.; n. b.] 52 (27,7)	0,28 [0,16; 0,49]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,042 <sup>c</sup>
Untersuchungen (SOC, schwere UEs) <sup>f</sup>						
Lebermetastasen						
ja	92	n. e. [n. b.; n. b.] 16 (17,4)	87	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (13,8)	1,22 [0,58; 2,57]	0,618
nein	204	n. e. [n. b.; n. b.] 30 (14,7)	204	n. e. [n. b.; n. b.] 52 (25,5)	0,51 [0,32; 0,80]	0,003
Gesamt					Interaktion:	0,049 <sup>c</sup>
<p>a. In der Studie EV-301 standen die Chemotherapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel zur Auswahl.</p> <p>b. p-Wert: 2-seitiger Log-Rank-Test, nicht stratifiziert</p> <p>c. p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, nicht stratifiziert, adjustiert bezüglich Subgruppeneffekt und Wechselwirkung von Behandlung und Subgruppeneffekt</p> <p>d. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>f. operationalisiert als CTCAE ≥ 3</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und febrile Neutropenie (SUEs) zeigt sich für Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Für Frauen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich für Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Für Männer zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (schwere UEs) zeigt sich für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Für Patientinnen und Patienten  $< 65$  Jahre zeigt jeweils sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Untersuchungen (schwere UEs) zeigt sich für Patientinnen und Patienten ohne Lebermetastasen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### **2.3 Zusammenfassung**

Insgesamt zeigen sich in der Studie EV-301 für Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel für die Gesamtpopulation folgende Ergebnisse:

- statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin:
  - Gesamtüberleben (Geschlecht [männlich])
  - Symptomskala des EORTC QLQ-C30: Appetitverlust (Geschlecht [weiblich])
  - Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: globaler Gesundheitsstatus (Alter  $\geq 65$  Jahre)), körperliche Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion
  - febrile Neutropenie (SUEs; Geschlecht [männlich])
  - Myalgie (UEs), Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (schwere UEs; Alter  $\geq 65$  Jahre) und Untersuchungen (schwere UEs; Lebermetastasen [nein])
- statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin:
  - periphere Neuropathie (SMQ, UE)
  - Hyperglykämie (schwere UEs)
  - Augenerkrankungen (UEs), Gehstörung (UEs), Dysgeusie (UEs), akute Nierenschädigung (SUEs), Erkrankung des Nervensystems (schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SUEs) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 02.09.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-61\\_enfortumab-vedotin\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-61_enfortumab-vedotin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
2. Astellas Pharma. Enfortumab Vedotin (PADCEV); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 09.09.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/836/#dossier>.
3. Astellas Pharma Europe. Padcev 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation [online]. 2022 [Zugriff: 19.04.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Pierre Fabre Medicament. Javlor 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation [online]. 2022 [Zugriff: 01.04.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Bristol-Myers Squibb. Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion [online]. 2021 [Zugriff: 11.08.2022]. URL: <https://fachinfo.de>.
6. Hikma Farmacêutica. Docetaxel Hikma; Fachinformation [online]. 2021 [Zugriff: 01.04.2022]. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.

## **Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 8: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup>, 2. Datenschnitt 30.07.2021 (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin  N = 296	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>b</sup>  N = 291
<b>EV-301</b>		
<b>Gesamtrate UEs<sup>d</sup></b>	290 (98,0)	288 (99,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	87 (29,4)	128 (44,0)
Anämie	62 (20,9)	91 (31,3)
Febrile Neutropenie	4 (1,4)	16 (5,5)
Neutropenie	20 (6,8)	29 (10,0)
Thrombozytopenie	11 (3,7)	7 (2,4)
Herzerkrankungen	25 (8,4)	16 (5,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	11 (3,7)	5 (1,7)
Augenerkrankungen	86 (29,1)	26 (8,9)
Katarakt	10 (3,4)	2 (0,7)
Trockene Augen	20 (6,8)	3 (1,0)
Tränensekretion verstärkt	34 (11,5)	12 (4,1)
Sehen verschwommen	17 (5,7)	5 (1,7)
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts	211 (71,3)	188 (64,6)
Abdominalschmerz	42 (14,2)	29 (10,0)
Schmerzen Oberbauch	13 (4,4)	8 (2,7)
Obstipation	85 (28,7)	80 (27,5)
Diarrhö	106 (35,8)	70 (24,1)
Mundtrockenheit	24 (8,1)	7 (2,4)
Dyspepsie	20 (6,8)	10 (3,4)
Uebelkeit	95 (32,1)	78 (26,8)
Stomatitis	27 (9,1)	21 (7,2)
Erbrechen	44 (14,9)	47 (16,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	217 (73,3)	191 (65,6)
Asthenie	49 (16,6)	42 (14,4)
Schüttelfrost	20 (6,8)	6 (2,1)
Fatigue	110 (37,2)	81 (27,8)
Gehstörung	10 (3,4)	0 (0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	8 (2,7)	11 (3,8)
Unwohlsein	13 (4,4)	23 (7,9)
Schleimhautentzündung	15 (5,1)	14 (4,8)
Oedem peripher	33 (11,1)	43 (14,8)
Schmerz	5 (1,7)	11 (3,8)
Fieber	68 (23,0)	45 (15,5)

Tabelle 8: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup>, 2. Datenschnitt 30.07.2021 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin N = 296	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>b</sup> N = 291
Leber- und Gallenerkrankungen	14 (4,7)	9 (3,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	157 (53,0)	111 (38,1)
Bindehautentzündung	19 (6,4)	3 (1,0)
Nasopharyngitis	15 (5,1)	10 (3,4)
Orale Candidose	10 (3,4)	3 (1,0)
Pneumonie	22 (7,4)	12 (4,1)
Harnwegsinfektion	28 (9,5)	21 (7,2)
Bakterielle Harnwegsinfektion	24 (8,1)	13 (4,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	45 (15,2)	34 (11,7)
Sturz	20 (6,8)	9 (3,1)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	7 (2,4)	11 (3,8)
Untersuchungen	141 (47,6)	124 (42,6)
Alaninaminotransferase erhöht	27 (9,1)	7 (2,4)
Amylase erhöht	12 (4,1)	4 (1,4)
Aspartataminotransferase erhöht	36 (12,2)	6 (2,1)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	9 (3,0)	11 (3,8)
Blutkreatinin erhöht	28 (9,5)	8 (2,7)
Lipase erhöht	12 (4,1)	11 (3,8)
Lymphozytenzahl erniedrigt	15 (5,1)	18 (6,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	34 (11,5)	56 (19,2)
Gewichtsabnahme (Gewicht erniedrigt)	48 (16,2)	21 (7,2)
Leukozytenzahl erniedrigt	16 (5,4)	34 (11,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	176 (59,5)	131 (45,0)
Appetit vermindert	123 (41,6)	82 (28,2)
Dehydratation	11 (3,7)	8 (2,7)
Hyperglykaemie	31 (10,5)	6 (2,1)
Hyperkaliaemie	9 (3,0)	12 (4,1)
Hypalbuminaemie	14 (4,7)	11 (3,8)
Hypokalzaemie	10 (3,4)	11 (3,8)
Hypokaliaemie	19 (6,4)	10 (3,4)
Hypomagnesiaemie	18 (6,1)	10 (3,4)
Hyponatriaemie	19 (6,4)	14 (4,8)
Hypophosphataemie	12 (4,1)	11 (3,8)

Tabelle 8: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup>, 2. Datenschnitt 30.07.2021 (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin N = 296	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>b</sup> N = 291
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	106 (35,8)	123 (42,3)
Arthralgie	29 (9,8)	41 (14,1)
Rueckenschmerzen	31 (10,5)	27 (9,3)
Muskel spasmen	11 (3,7)	8 (2,7)
Muskulaere Schwaeche	16 (5,4)	7 (2,4)
Myalgie	15 (5,1)	35 (12,0)
Schmerz in einer Extremitaet	20 (6,8)	16 (5,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	24 (8,1)	26 (8,9)
Progression einer boesartigen Neubildung	12 (4,1)	10 (3,4)
Erkrankungen des Nervensystems	192 (64,9)	139 (47,8)
Schwindelgefuehl	27 (9,1)	16 (5,5)
Dysgeusie	75 (25,3)	24 (8,2)
Kopfschmerzen	13 (4,4)	17 (5,8)
Periphere Neuropathie	21 (7,1)	17 (5,8)
Paraesthesie	16 (5,4)	10 (3,4)
Periphere motorische Neuropathie	13 (4,4)	0 (0)
Periphere sensorische Neuropathie	105 (35,5)	68 (23,4)
Geschmacksstoerung	11 (3,7)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	57 (19,3)	49 (16,8)
Depression	11 (3,7)	2 (0,7)
Schlaflosigkeit	35 (11,8)	25 (8,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	84 (28,4)	57 (19,6)
Akute Nierenschaden	20 (6,8)	9 (3,1)
Dysurie	11 (3,7)	5 (1,7)
Haematurie	41 (13,9)	26 (8,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	11 (3,7)	12 (4,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	102 (34,5)	74 (25,4)
Husten	25 (8,4)	19 (6,5)
Dyspnoe	29 (9,8)	30 (10,3)
Epistaxis	11 (3,7)	4 (1,4)
Rhinorrhoe	15 (5,1)	9 (3,1)

Tabelle 8: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup>, 2. Datenschnitt 30.07.2021 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin N = 296	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>b</sup> N = 291
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	238 (80,4)	155 (53,3)
Alopezie	141 (47,6)	113 (38,8)
Medikamentenausschlag	26 (8,8)	6 (2,1)
Trockene Haut	53 (17,9)	13 (4,5)
Erythem	13 (4,4)	5 (1,7)
Juckreiz	103 (34,8)	22 (7,6)
Hautausschlag	52 (17,6)	21 (7,2)
Hautausschlag erythematös	10 (3,4)	1 (0,3)
Hautausschlag makulo-papulös	52 (17,6)	8 (2,7)
Hyperpigmentierung der Haut	20 (6,8)	2 (0,7)
Gefaesserkrankungen	48 (16,2)	44 (15,1)
Hypertonie	13 (4,4)	14 (4,8)
Hypotonie	13 (4,4)	8 (2,7)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei  $\geq 10$  Patientinnen und Patienten aufgetreten sind  
b. In der Studie EV-301 standen die Chemotherapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel zur Auswahl.  
c. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen  
d. einschließlich der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;  
PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;  
UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 9: Häufige SUEs<sup>a</sup>– RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup>, 2. Datenschnitt 30.07.2021

Studie  SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin  N = 296	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>b</sup>  N = 291
<b>EV-301</b>		
<b>Gesamtrate SUEs<sup>d</sup></b>	143 (48,3)	135 (46,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (4,1)	32 (11,0)
Febrile Neutropenie	4 (1,4)	16 (5,5)
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts	23 (7,8)	27 (9,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (8,1)	25 (8,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	57 (19,3)	38 (13,1)
Pneumonie	12 (4,1)	9 (3,1)
Bakterielle Harnwegsinfektion	13 (4,4)	3 (1,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19 (6,4)	17 (5,8)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	17 (5,7)	14 (4,8)
Progression einer boesartigen Neubildung	12 (4,1)	10 (3,4)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (4,4)	4 (1,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	29 (9,8)	18 (6,2)
Akute Nierenschädigung (Nierenverletzung)	20 (6,8)	9 (3,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (3,7)	10 (3,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	14 (4,7)	1 (0,3)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 10</math> Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. In der Studie EV-301 standen die Chemotherapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel zur Auswahl.</p> <p>c. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>d. einschließlich der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 10: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup>, 2. Datenschnitt 30.07.2021 (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin N = 296	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>b</sup> N = 291
<b>EV-301</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs<sup>d</sup></b>	216 (73,0)	200 (68,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	32 (10,8)	71 (24,4)
Anaemie	19 (6,4)	36 (12,4)
Febrile Neutropenie	4 (1,4)	16 (5,5)
Neutropenie	14 (4,7)	22 (7,6)
Erkrankung des Gastrointestinaltraktes	30 (10,1)	35 (12,0)
Diarrhoe	13 (4,4)	5 (1,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	43 (14,5)	32 (11,0)
Ermuedung	21 (7,1)	14 (4,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	58 (19,6)	35 (12,0)
Pneumonie	13 (4,4)	7 (2,4)
Bakterielle Harnwegsinfektion	13 (4,4)	4 (1,4)
Untersuchungen	46 (15,5)	64 (22,0)
Lymphozytenzahl erniedrigt	9 (3,0)	13 (4,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	21 (7,1)	45 (15,5)
Leukozytenzahl erniedrigt	4 (1,4)	22 (7,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	67 (22,6)	35 (12,0)
Appetit vermindert	16 (5,4)	8 (2,7)
Hyperglykaemie	21 (7,1)	3 (1,0)
Hyponatraemie	13 (4,4)	7 (2,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (3,4)	16 (5,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	20 (6,8)	18 (6,2)
Progression einer boesartigen Neubildung	12 (4,1)	10 (3,4)
Erkrankungen des Nervensystems	32 (10,8)	14 (4,8)
Periphere sensorische Neuropathie	16 (5,4)	7 (2,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	20 (6,8)	15 (5,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (5,7)	11 (3,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	51 (17,2)	6 (2,1)
Hautausschlag makulo-papulös	22 (7,4)	1 (0,3)
Gefaesserkrankungen	10 (3,4)	10 (3,4)

Tabelle 10: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup>, 2. Datenschnitt 30.07.2021 (mehrsseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin N = 296	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>b</sup> N = 291
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 10</math> Patientinnen und Patienten aufgetreten sind  b. In der Studie EV-301 standen die Chemotherapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel zur Auswahl.  c. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen  d. einschließlich der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 11: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>, 2. Datenschnitt 30.07.2021 (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	
	Enfortumab Vedotin N = 296	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> N = 291
<b>EV-301</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs<sup>c</sup></b>	62 (20,9)	61 (21,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,7)	9 (3,1)
Anämie	0 (0)	3 (1,0)
Febrile Neutropenie	0 (0)	3 (1,0)
Neutropenie	1 (0,3)	2 (0,7)
Panzytopenie	0 (0)	1 (0,3)
Thrombozytopenie	1 (0,3)	0 (0)
Herzerkrankungen	0 (0)	2 (0,7)
Herzstillstand	0 (0)	1 (0,3)
Kardiogener Schock	0 (0)	1 (0,3)
Augenerkrankungen	0 (0)	1 (0,3)
Netzhautablösung	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	0 (0)	5 (1,7)
Kolitis	0 (0)	1 (0,3)
Verstopfung	0 (0)	3 (1,0)
Darmverschluss	0 (0)	1 (0,3)
Übelkeit	0 (0)	1 (0,3)
Dünndarmverschluss	0 (0)	1 (0,3)
Erbrechen	0 (0)	1 (0,3)
Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort	2 (0,7)	7 (2,4)
Asthenie	0 (0)	1 (0,3)
Zustand verschlimmert	0 (0)	1 (0,3)
Tod	0 (0)	1 (0,3)
Fatigue	1 (0,3)	0 (0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0 (0)	3 (1,0)
Syndrom der multiplen Organdysfunktion	1 (0,3)	0 (0)
Fieber	0 (0)	1 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,7)	1 (0,3)
Leberfunktion anomal	2 (0,7)	1 (0,3)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,3)	0 (0)
Überempfindlichkeit	1 (0,3)	0 (0)

Tabelle 11: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>, 2. Datenschnitt 30.07.2021 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	
	Enfortumab Vedotin N = 296	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> N = 291
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (2,0)	7 (2,4)
Konjunktivitis	1 (0,3)	0 (0)
Infiziertes Hautulkus	0 (0)	1 (0,3)
Beckenabszess	1 (0,3)	0 (0)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	0 (0)	1 (0,3)
Pneumonie	2 (0,7)	2 (0,7)
Sepsis	0 (0)	3 (1,0)
Septischer Schock	1 (0,3)	0 (0)
Bakterielle Harnwegsinfektion	1 (0,3)	1 (0,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,3)	1 (0,3)
Sturz	1 (0,3)	0 (0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0 (0)	1 (0,3)
Untersuchungen	1 (0,3)	4 (1,4)
Leberenzym erhöht	1 (0,3)	0 (0)
Lipase erhöht	0 (0)	1 (0,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0)	2 (0,7)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0)	2 (0,7)
Leukozytenzahl erniedrigt	0 (0)	1 (0,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (2,4)	4 (1,4)
Zelltod	0 (0)	1 (0,3)
Appetit vermindert	1 (0,3)	2 (0,7)
Hyperkalzämie	1 (0,3)	0 (0)
Hyperglykämie	2 (0,7)	0 (0)
Hypoglykämie	0 (0)	1 (0,3)
Hyponatriämie	2 (0,7)	0 (0)
Metabolische Azidose	1 (0,3)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,3)	2 (0,7)
Arthropathie	0 (0)	1 (0,3)
Rückenschmerzen	0 (0)	1 (0,3)
Muskelschwäche	1 (0,3)	0 (0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (1,7)	9 (3,1)
Maligner Aszites	0 (0)	1 (0,3)
Progression eines malignen Neoplasmas	5 (1,7)	6 (2,1)
Metastasen im Zentralnervensystem	0 (0)	1 (0,3)
Blasenkarzinom mit Metastasen	0 (0)	1 (0,3)

Tabelle 11: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>, 2. Datenschnitt 30.07.2021 (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	
	Enfortumab Vedotin N = 296	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> N = 291
Erkrankungen des Nervensystems	27 (9,1)	11 (3,8)
Zerebralhämatom	1 (0,3)	0 (0)
Schwindelgefühl	1 (0,3)	0 (0)
Periphere Neuropathie	3 (1,0)	1 (0,3)
Parästhesie	1 (0,3)	0 (0)
Periphere motorische Neuropathie	5 (1,7)	0 (0)
Periphere sensomotorische Neuropathie	2 (0,7)	1 (0,3)
Periphere sensorische Neuropathie	14 (4,7)	8 (2,7)
Polyneuropathie	1 (0,3)	1 (0,3)
Synkope	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (1,4)	0 (0)
Akute Nierenschäden	3 (1,0)	0 (0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	3 (1,0)
Interstitielle Lungenerkrankung	0 (0)	1 (0,3)
Pneumonitis	0 (0)	1 (0,3)
Atemnot	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	13 (4,4)	3 (1,0)
Dermatitis bulloes	2 (0,7)	0 (0)
Medikamentenausschlag	2 (0,7)	1 (0,3)
Pruritus	1 (0,3)	0 (0)
Ausschlag	1 (0,3)	2 (0,7)
Erythematöser Hautausschlag	1 (0,3)	0 (0)
Ausschlag makulo-papulös	5 (1,7)	0 (0)
Hauthyperpigmentierung	1 (0,3)	0 (0)
Toxischer Hautausschlag	1 (0,3)	0 (0)

a. In der Studie EV-301 standen die Chemotherapien Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel zur Auswahl.  
b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen  
c. einschließlich der Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

**Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten**

**B.1 Mortalität**

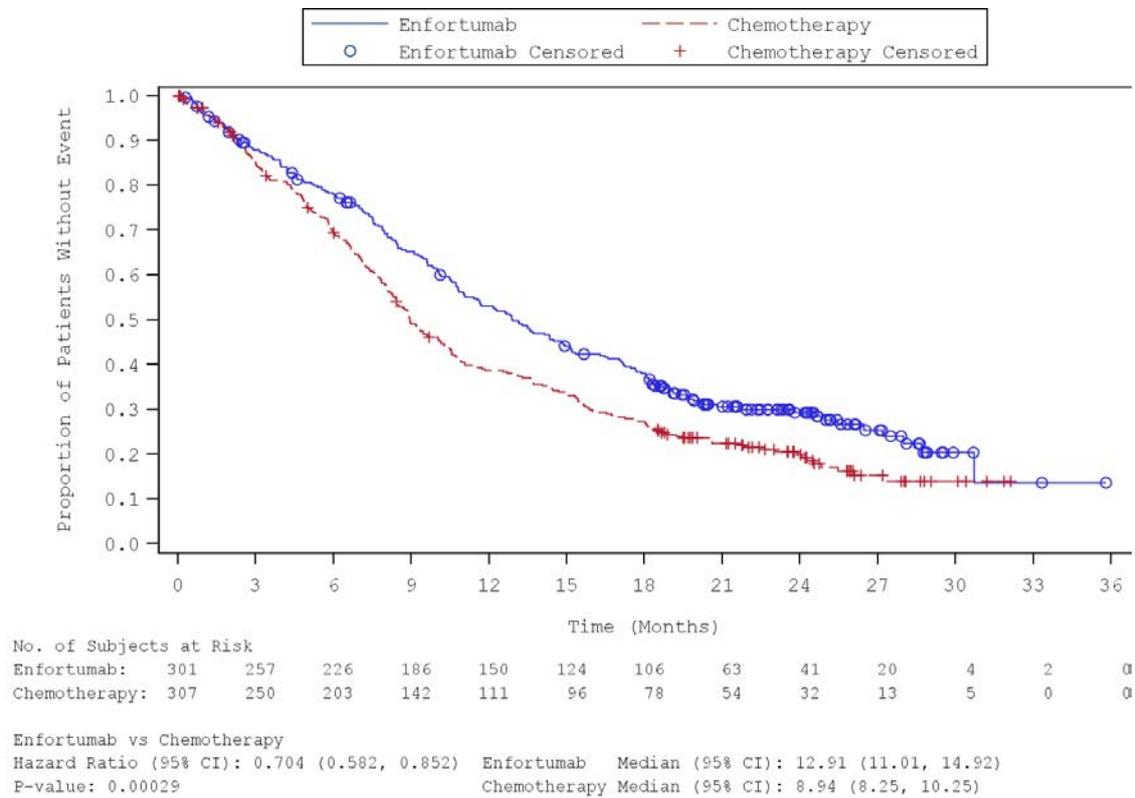


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – 2. Datenschnitt 30.07.2021

**B.2 Morbidität**

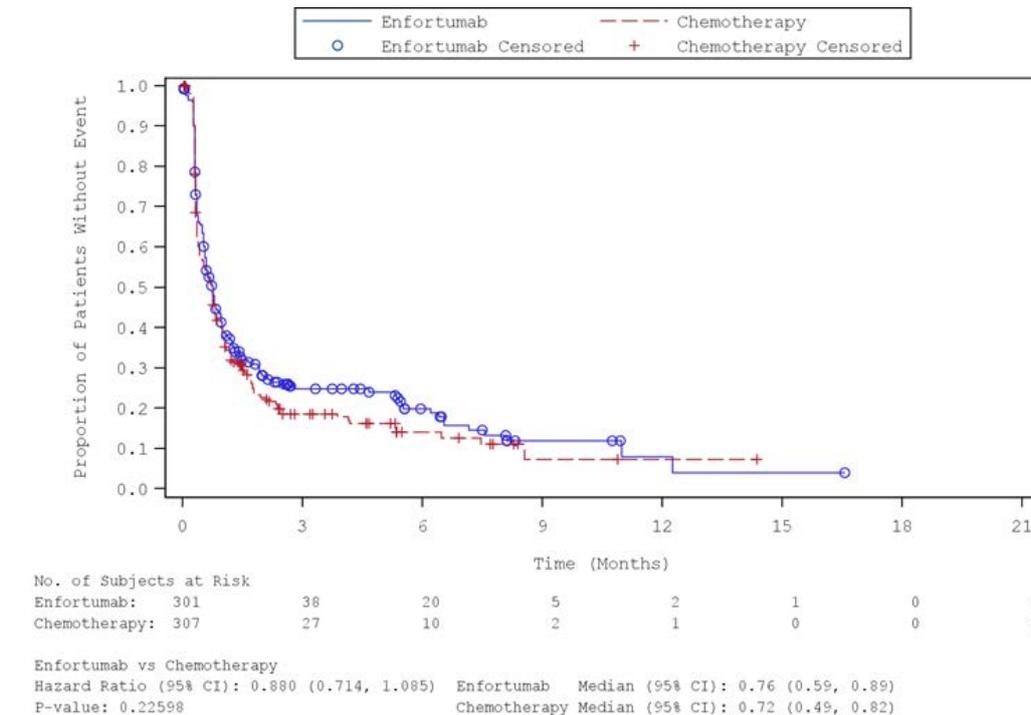


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

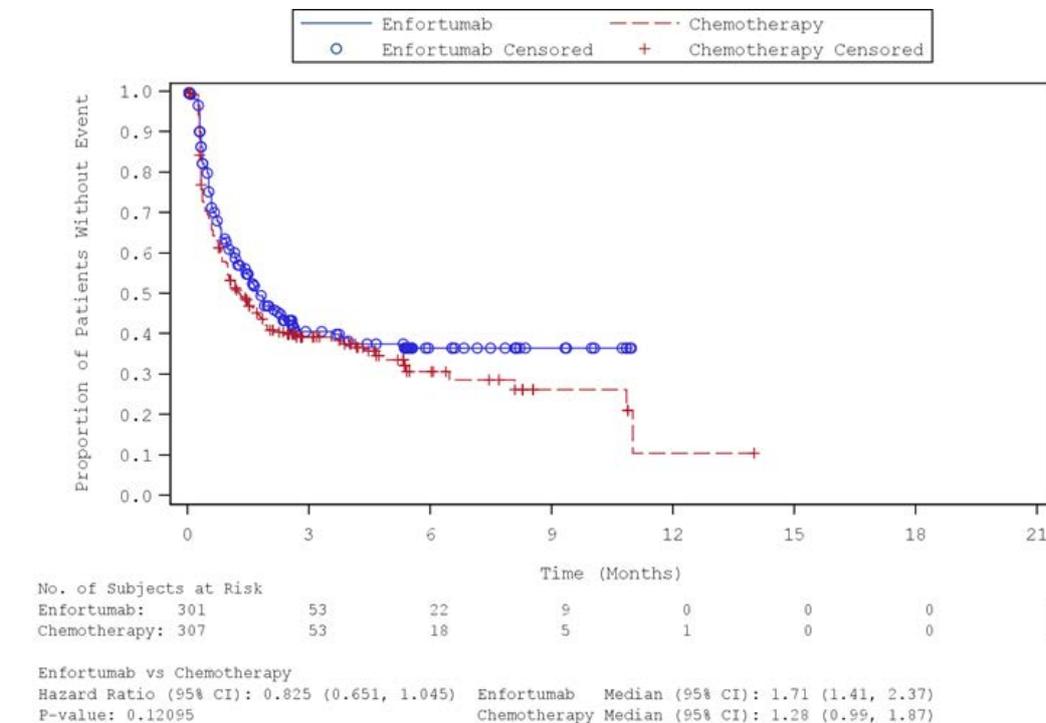


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

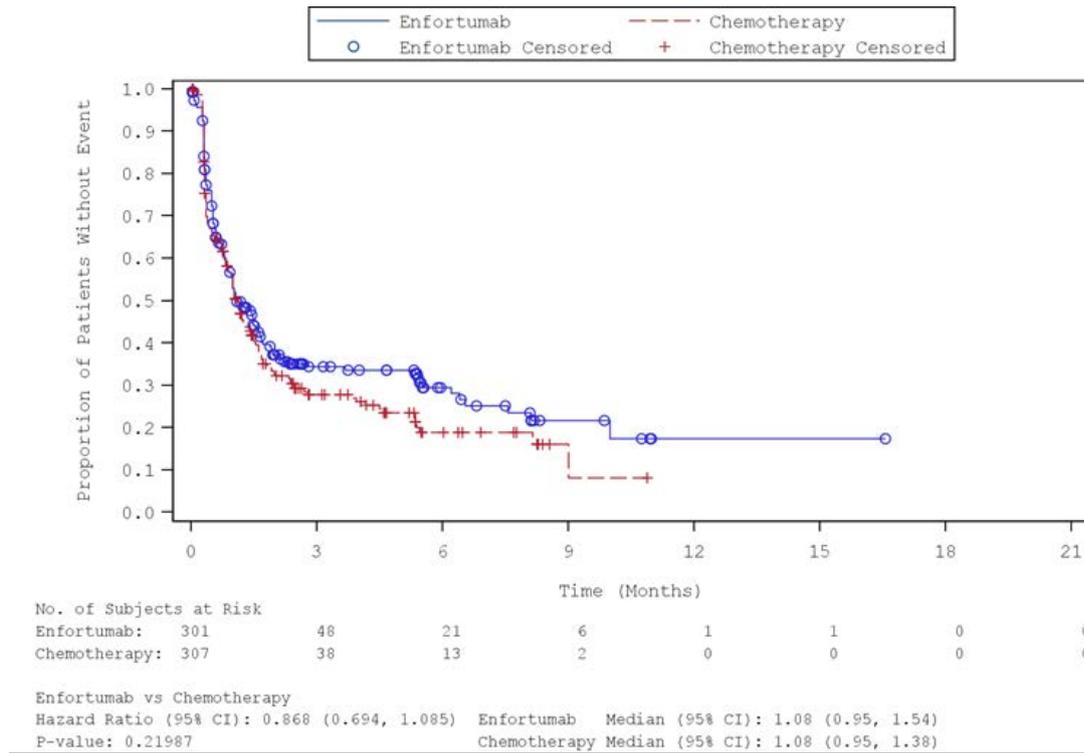


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

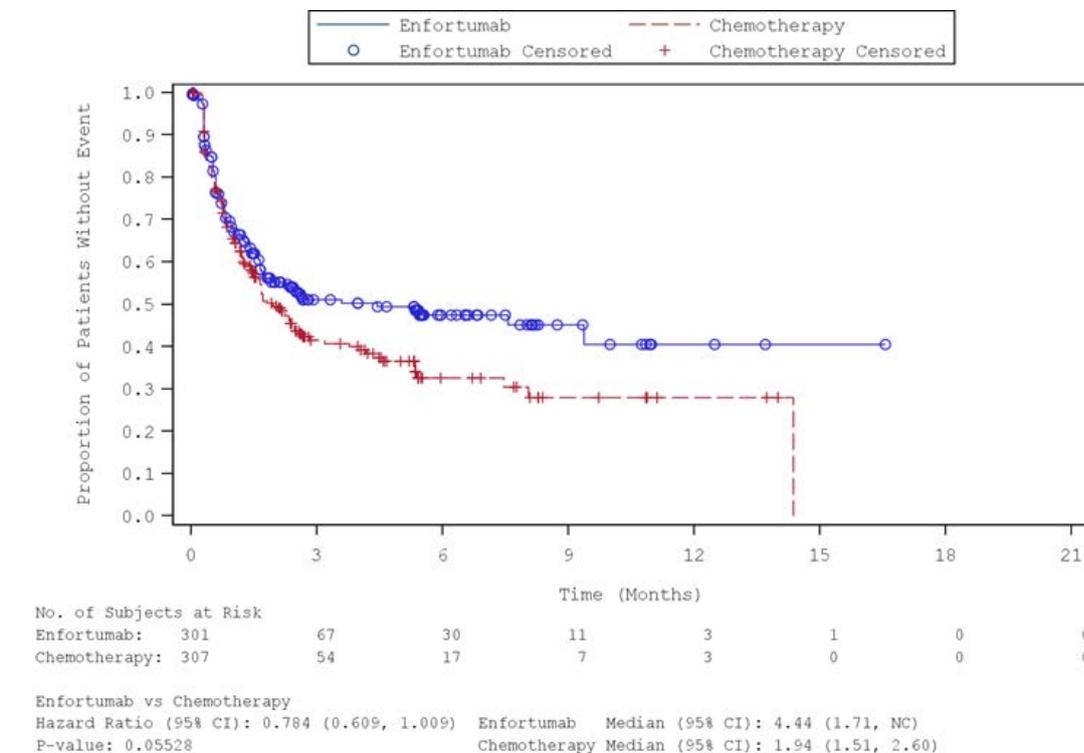


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020



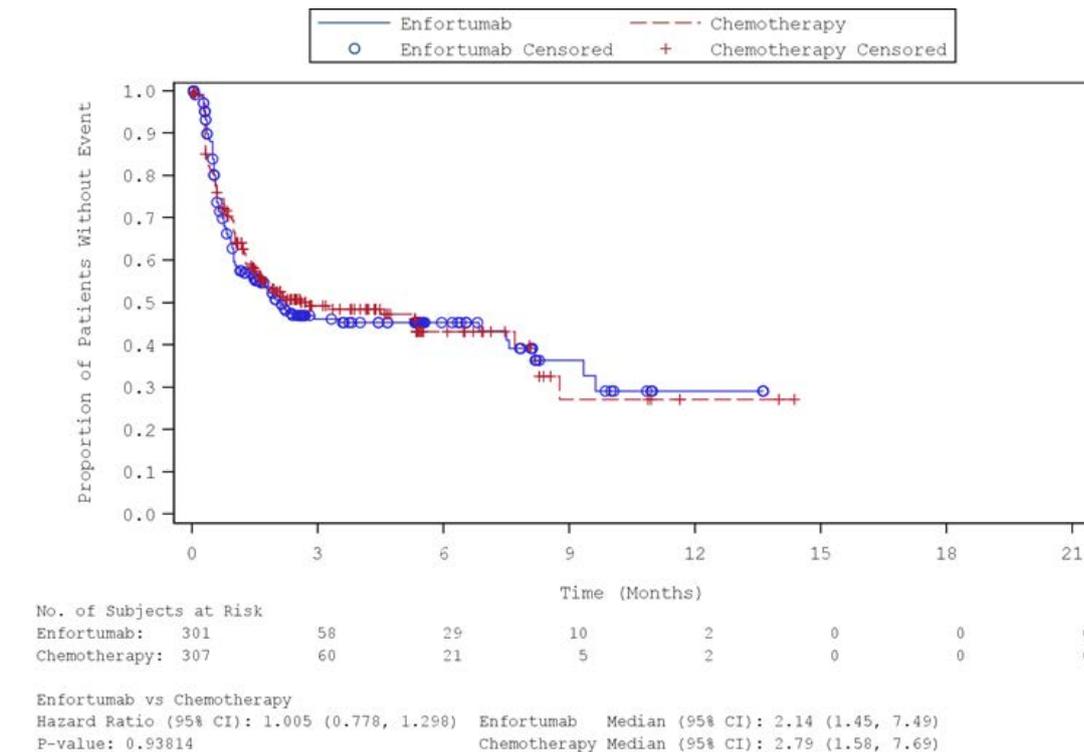


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

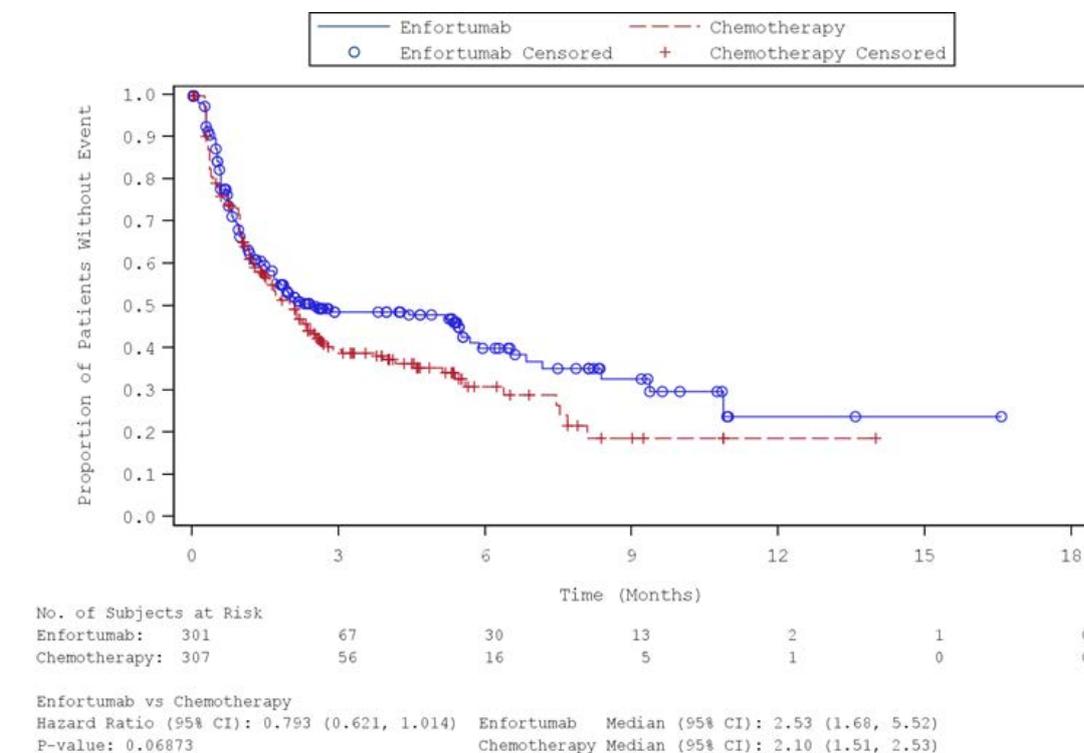


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

### B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

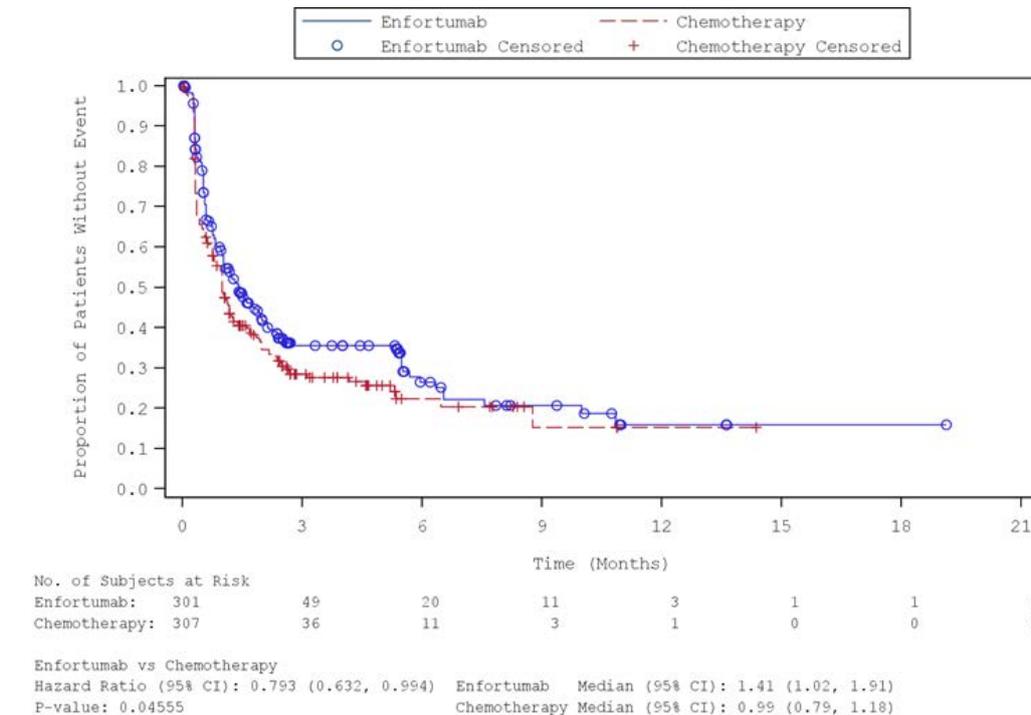


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

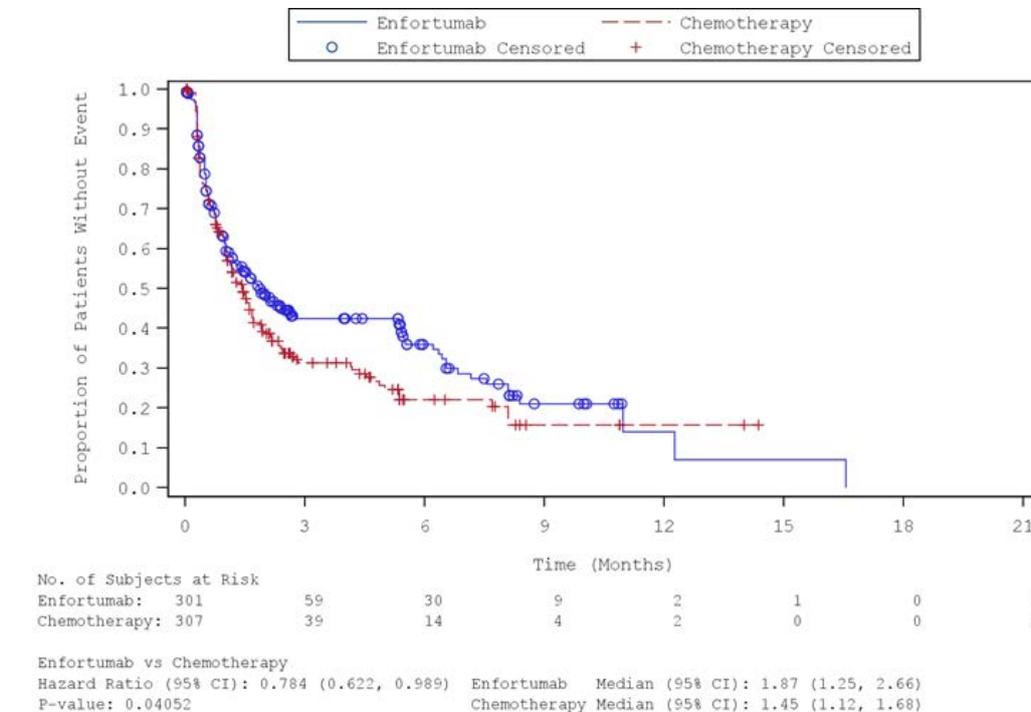


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

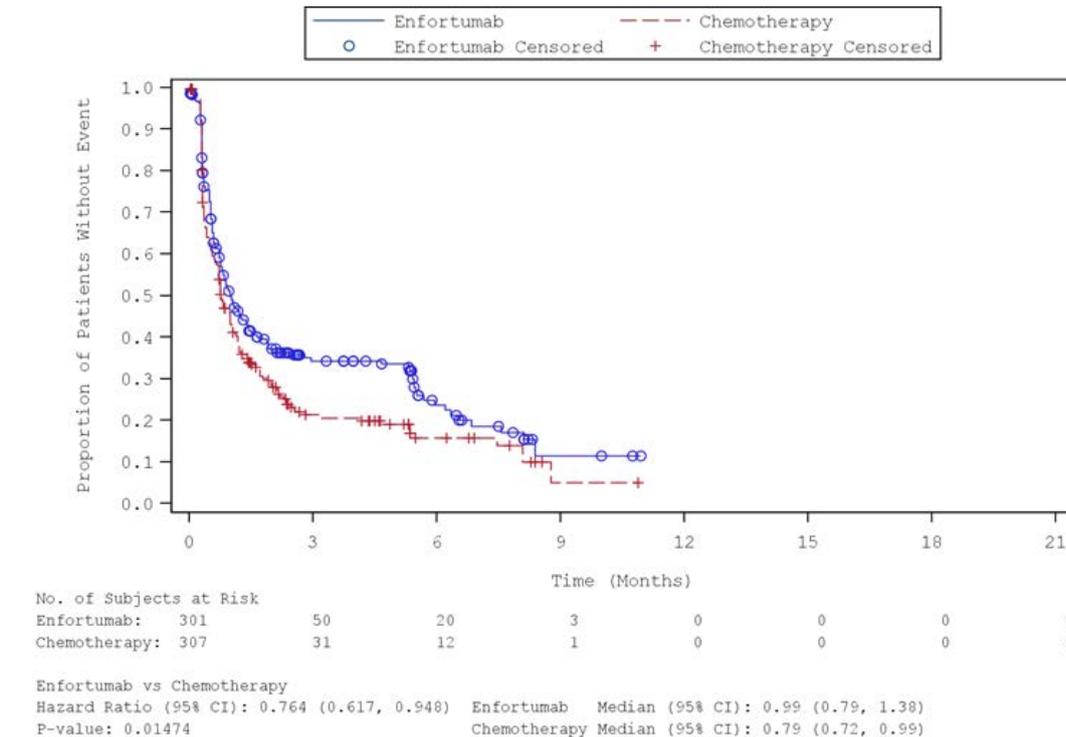


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

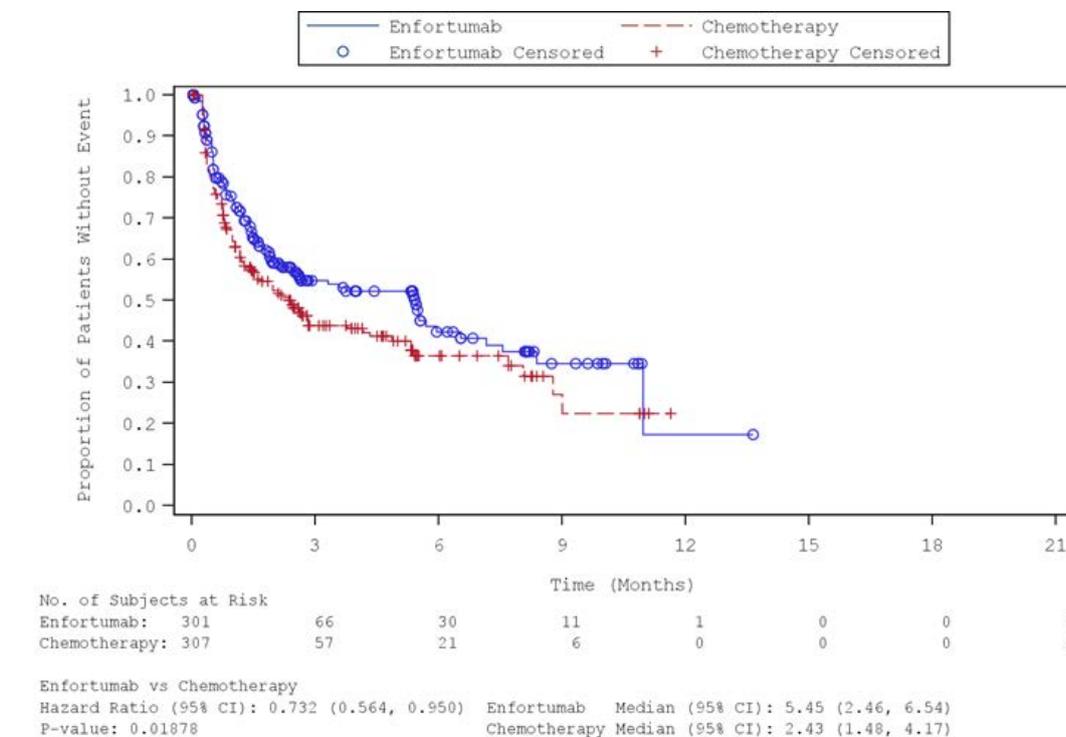


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

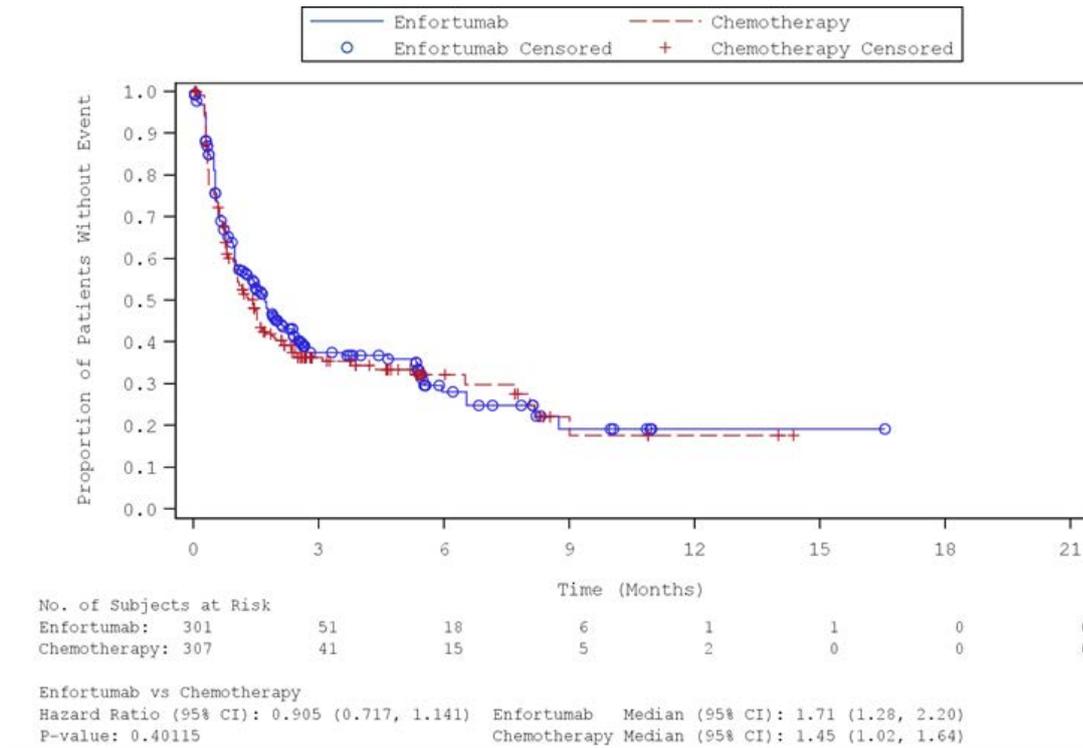


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

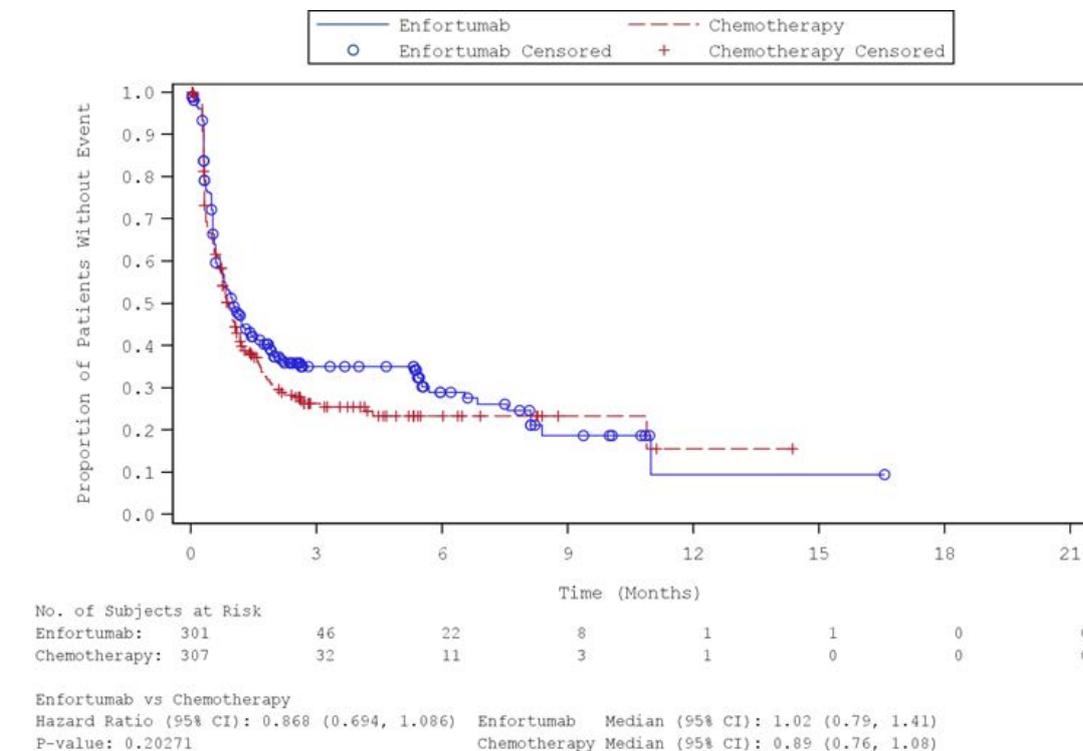


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) – 1. Datenschnitt 15.07.2020

**B.4 Nebenwirkungen**

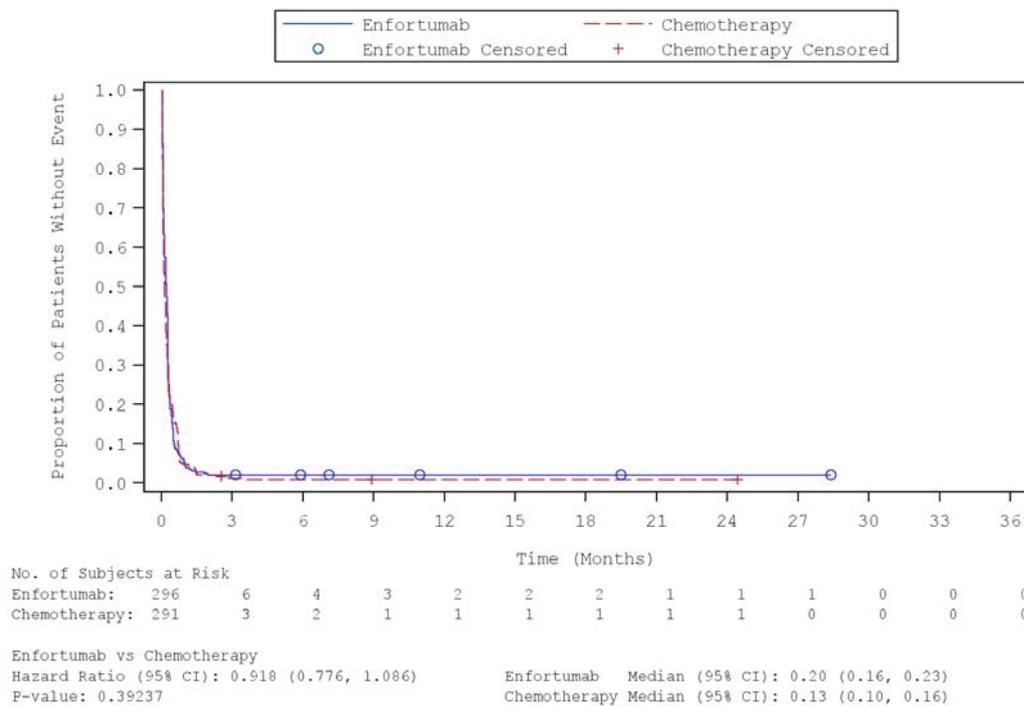


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt UEs (ergänzend dargestellt) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

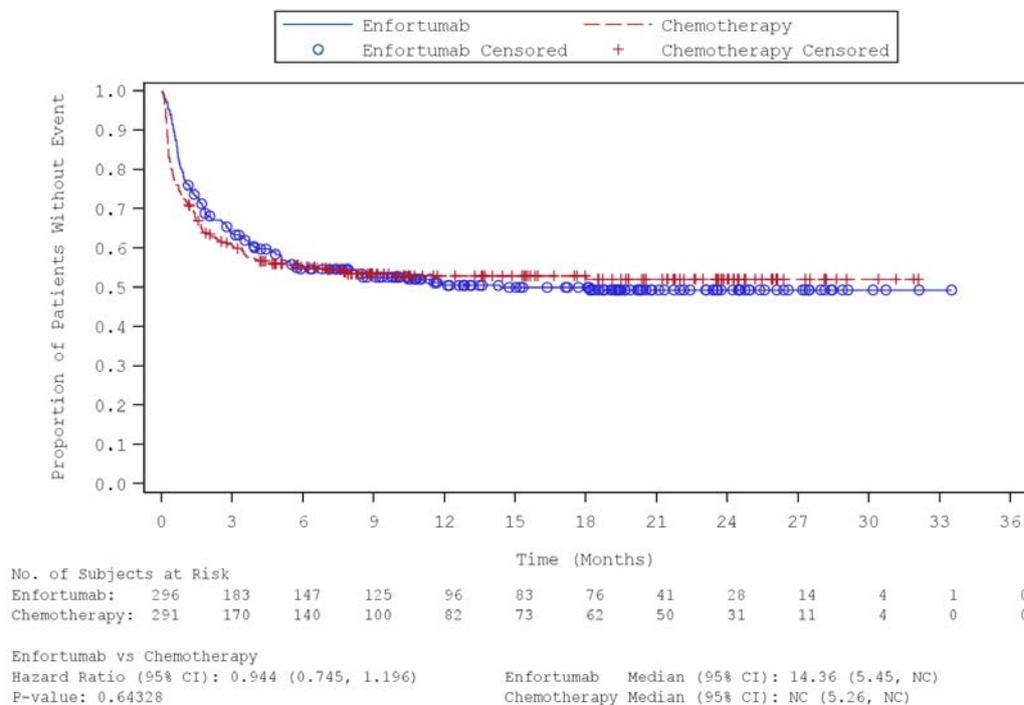


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs – 2. Datenschnitt 30.07.2021

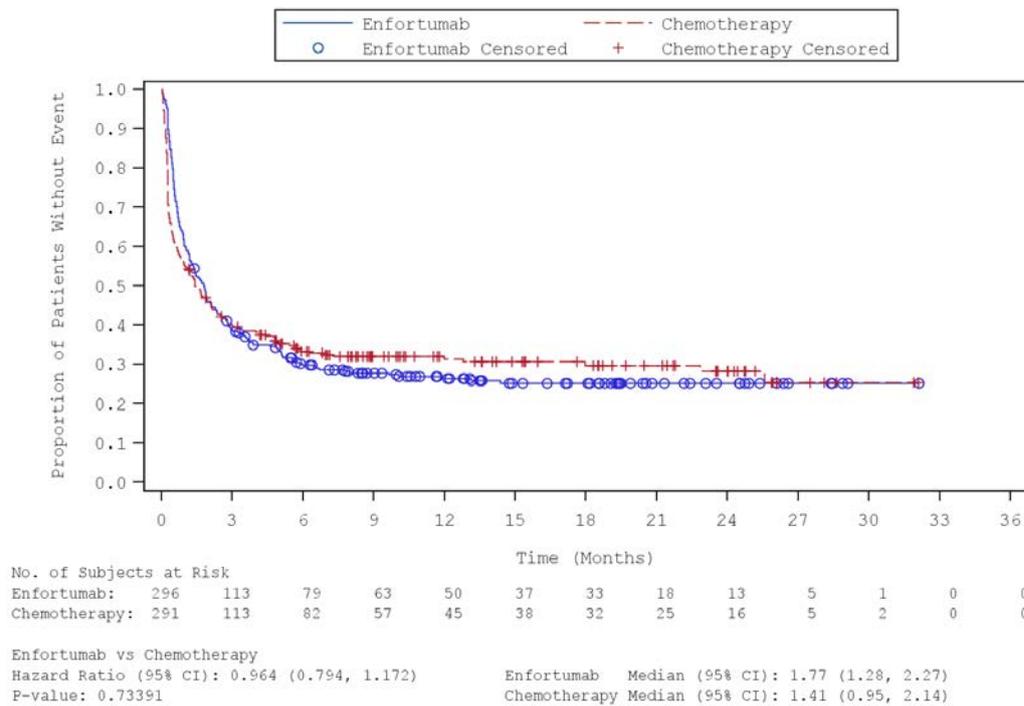


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

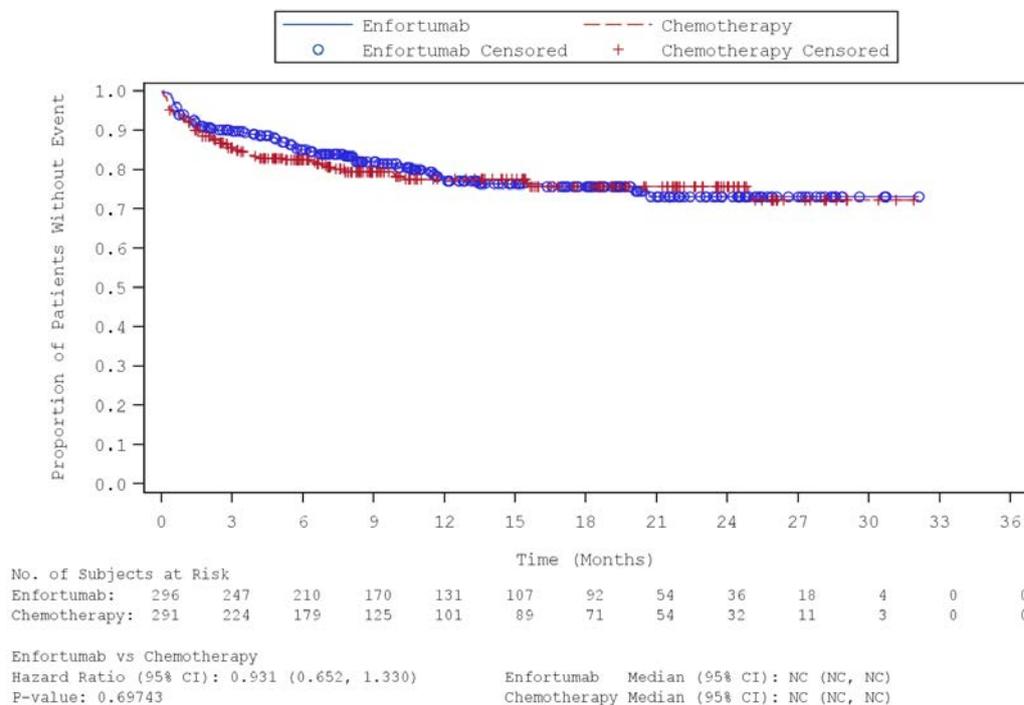


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – 2. Datenschnitt 30.07.2021

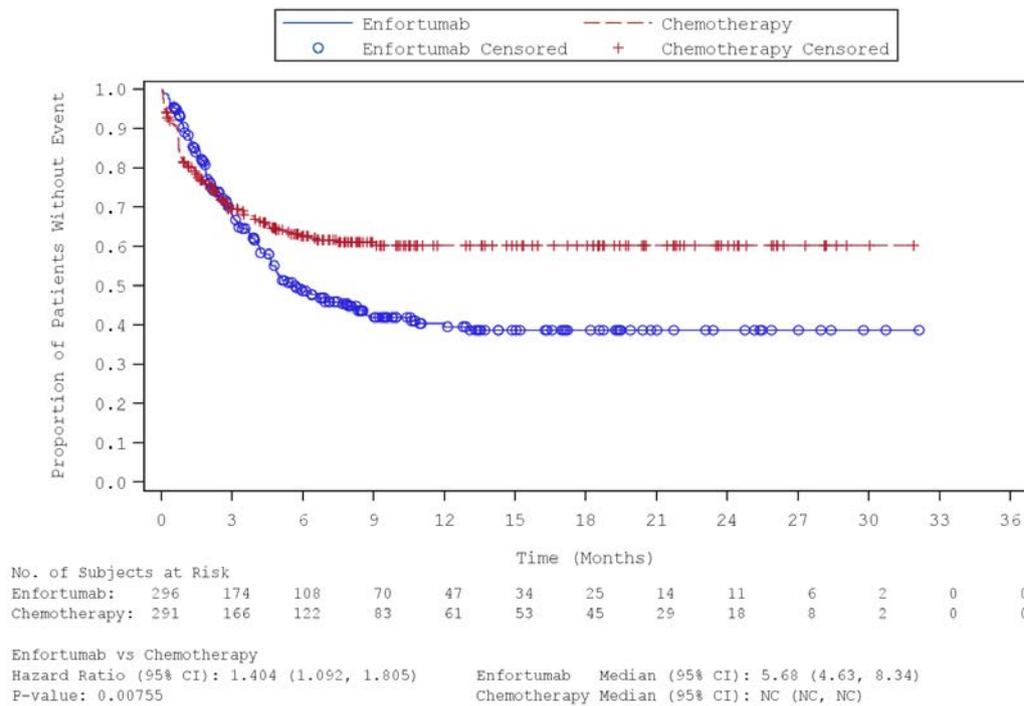


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (SMQ, UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

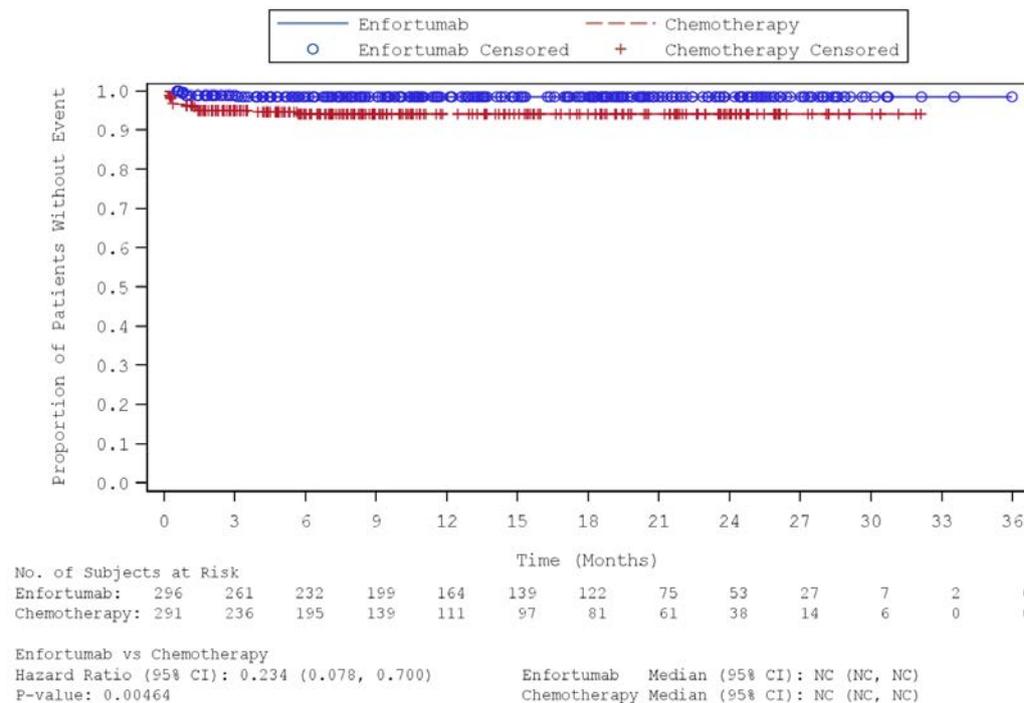


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt febrile Neutropenie (PT, SUEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

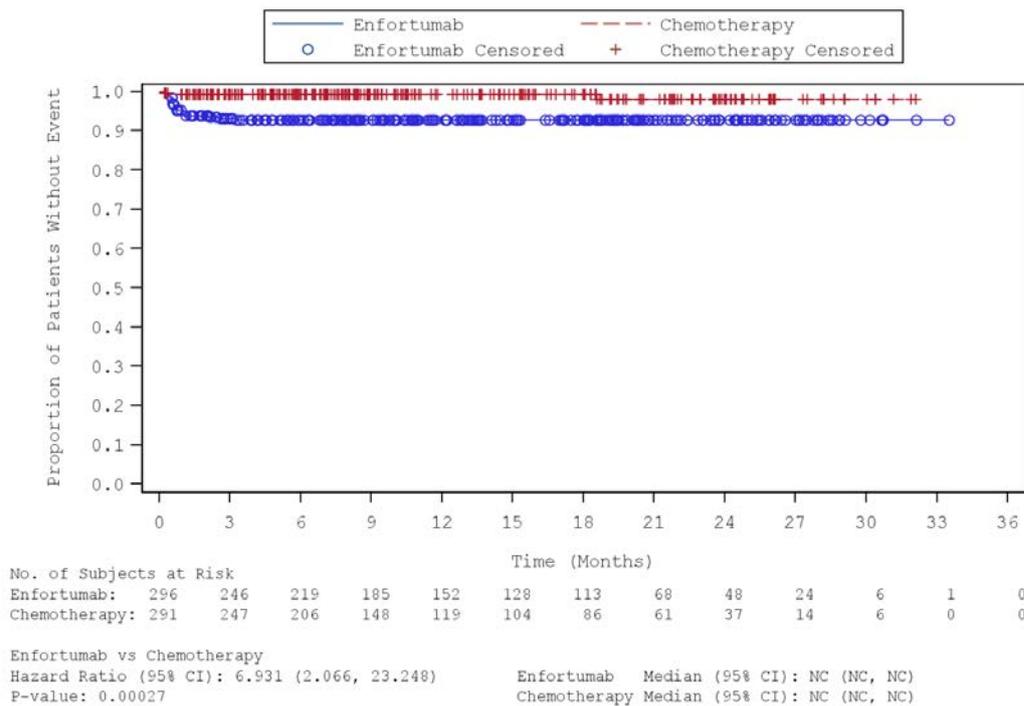


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hyperglykämie (PT, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

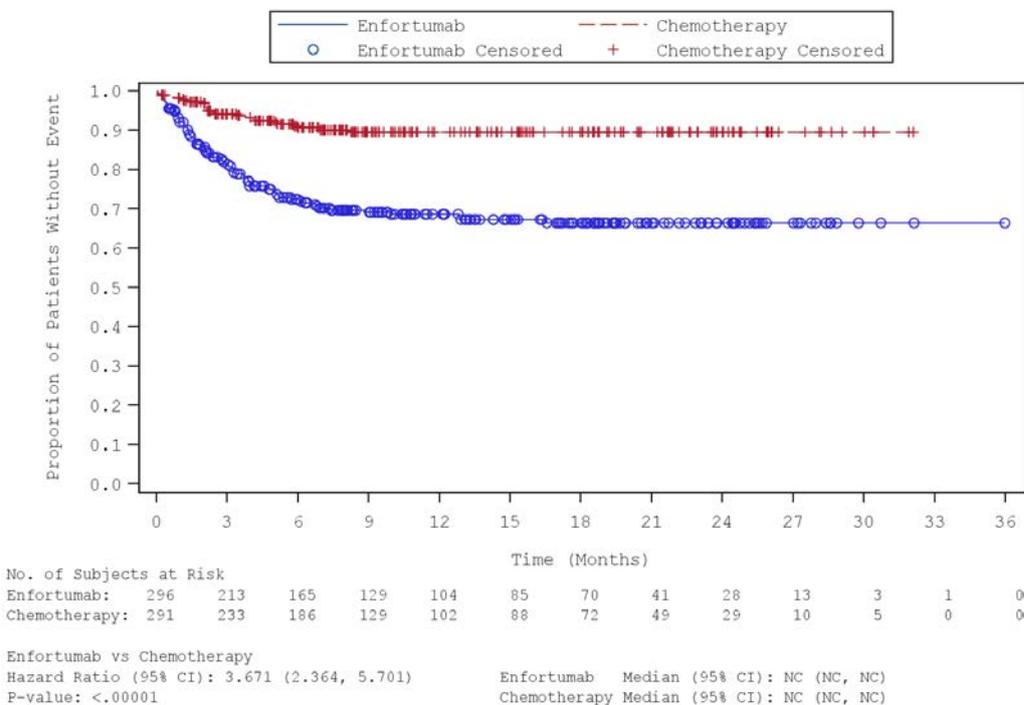


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

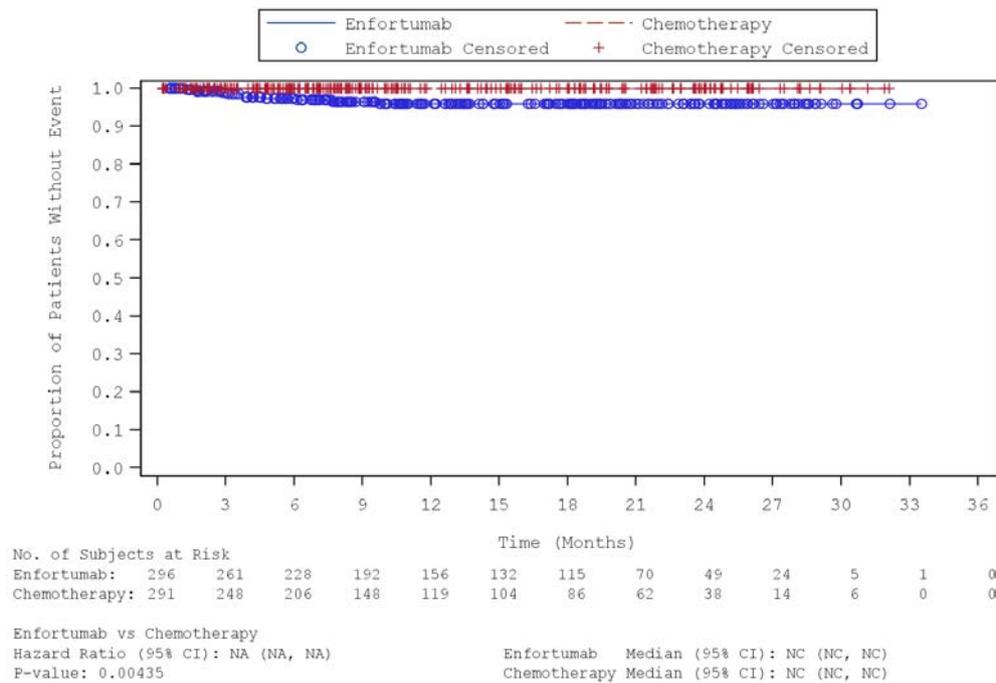


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gehstörung (PT, UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

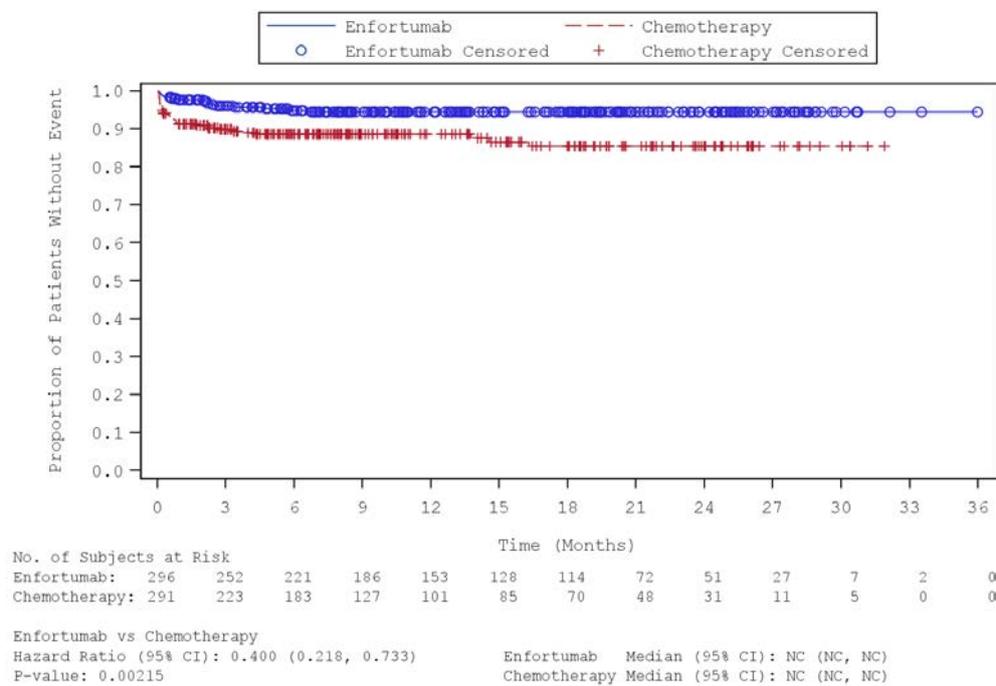


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Myalgie (PT, UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

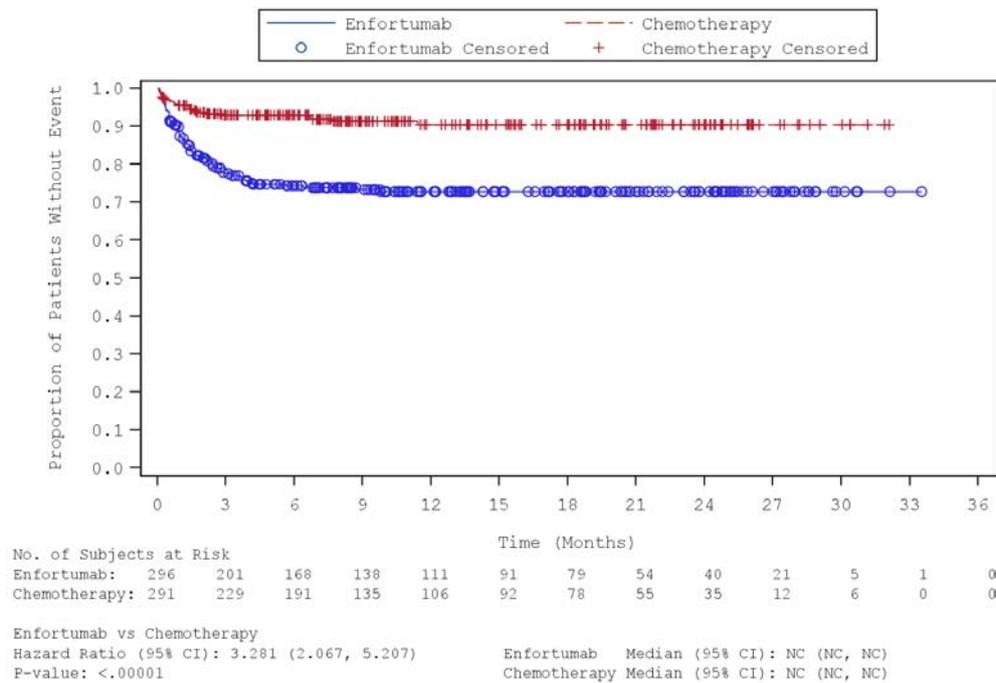


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dysgeusie (PT, UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

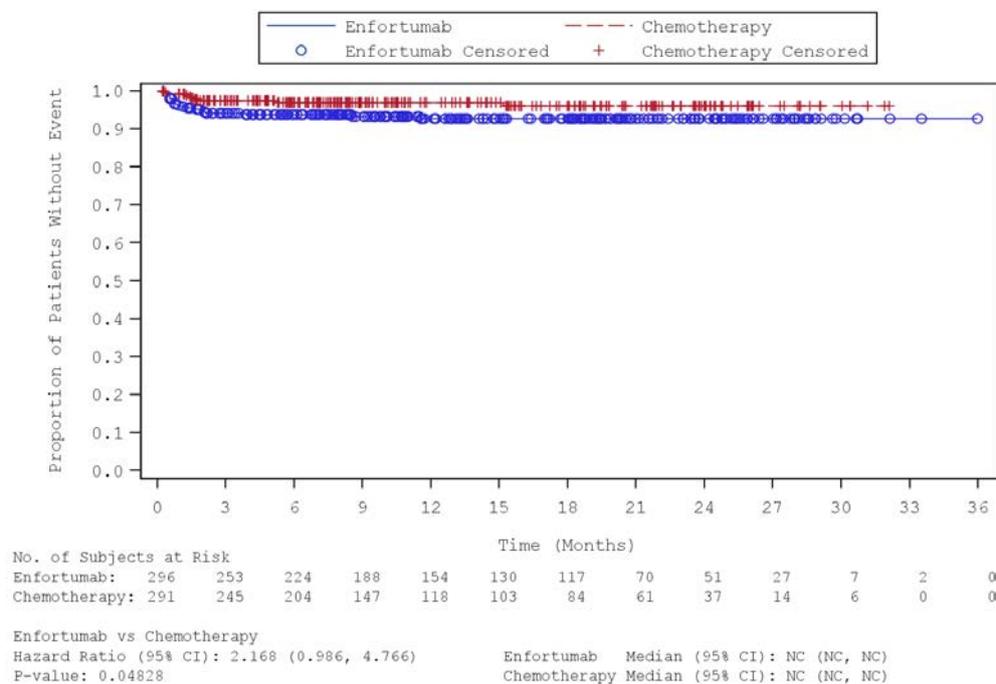


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Akute Nierenschädigung (PT, SUEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

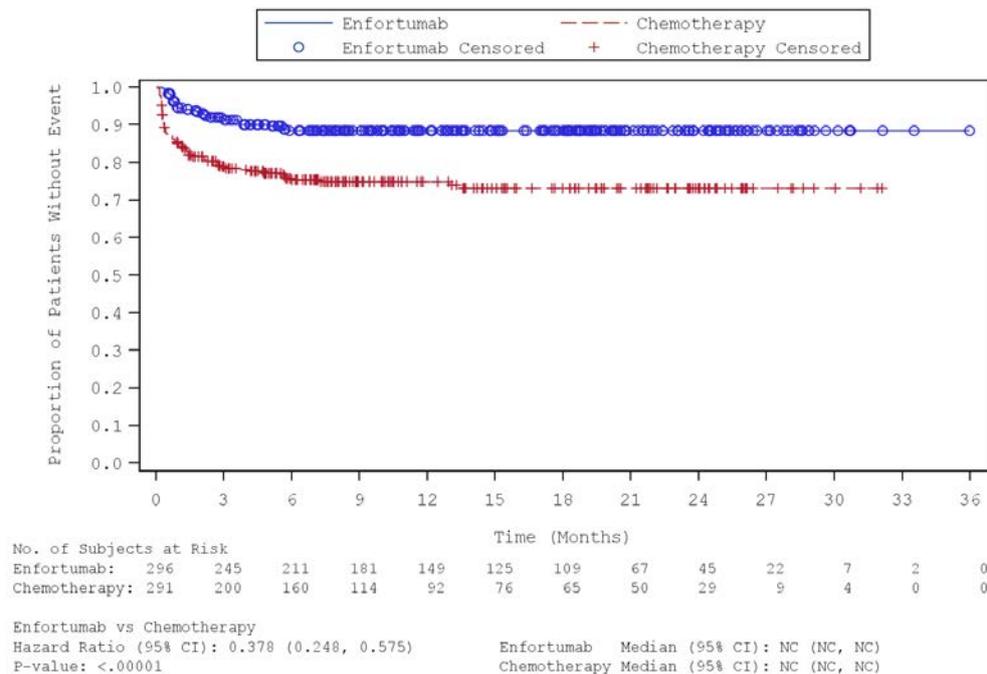


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

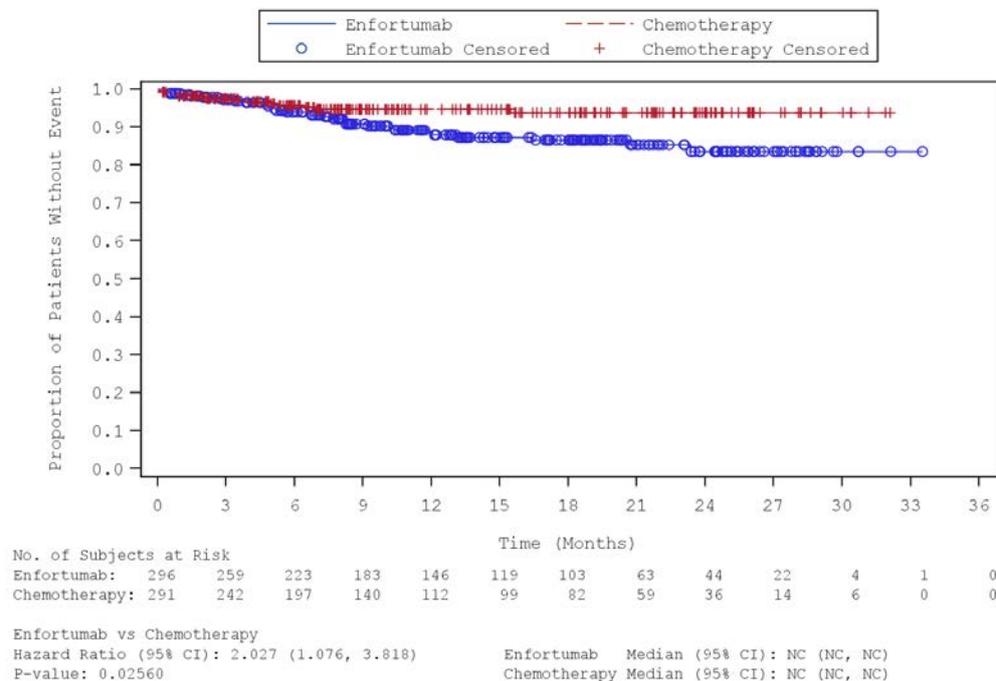


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

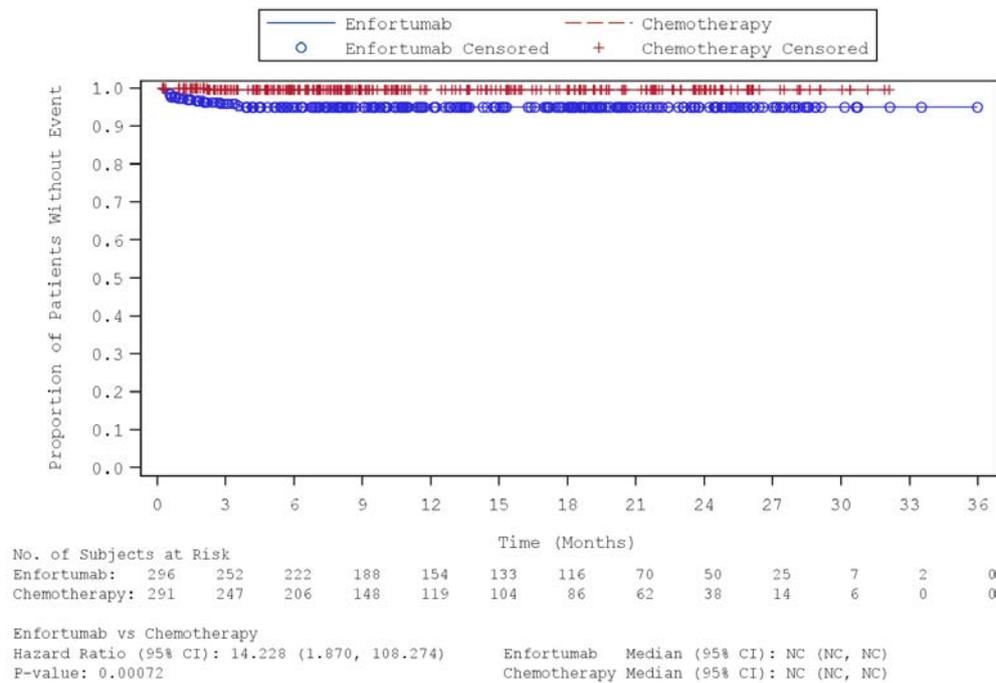


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, SUEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

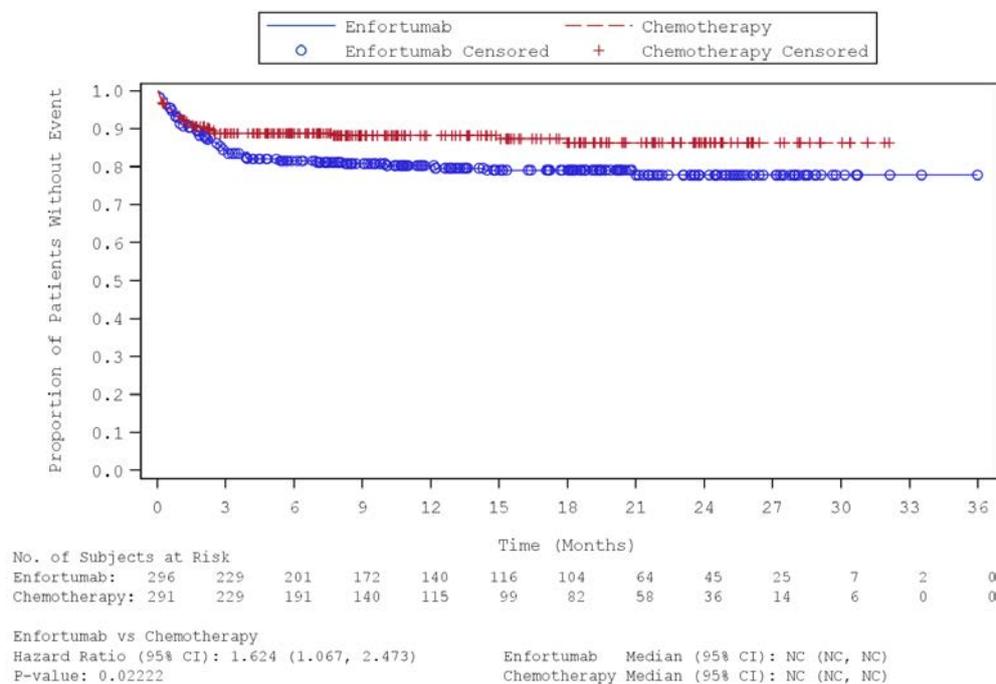


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

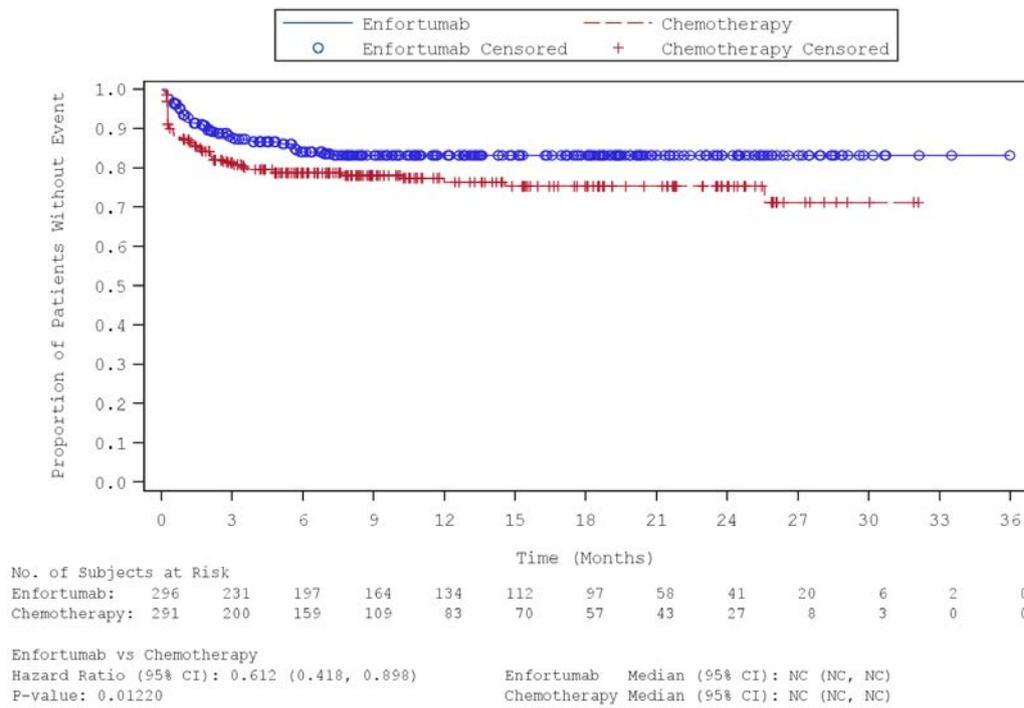


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 30.07.2021

### B.5 Subgruppenanalysen

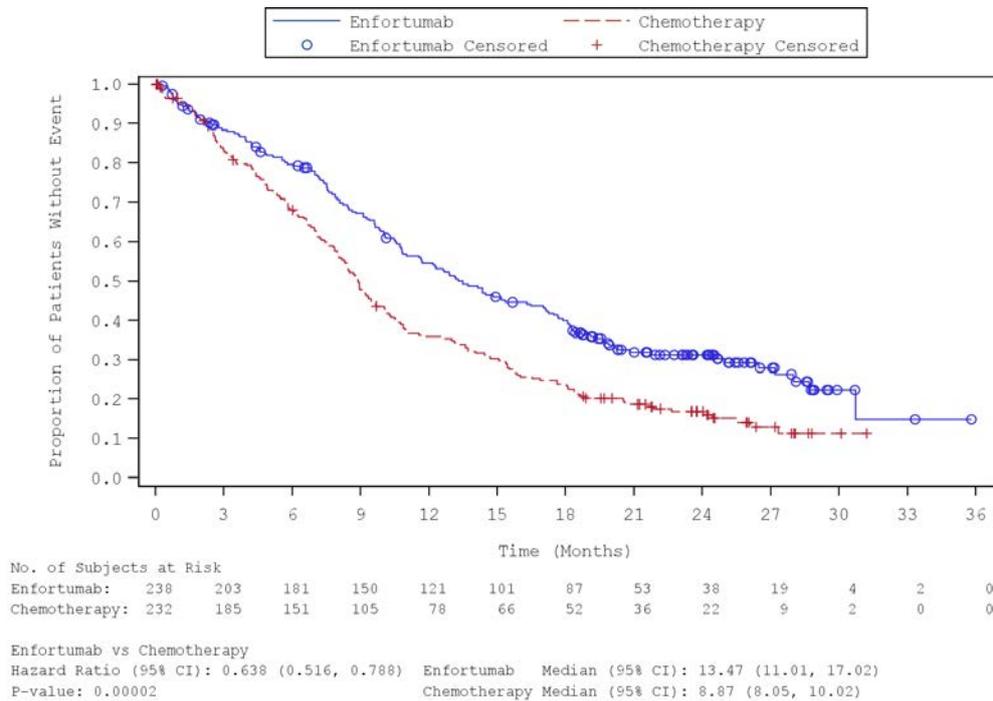


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Geschlecht männlich – 2. Datenschnitt 30.07.2021

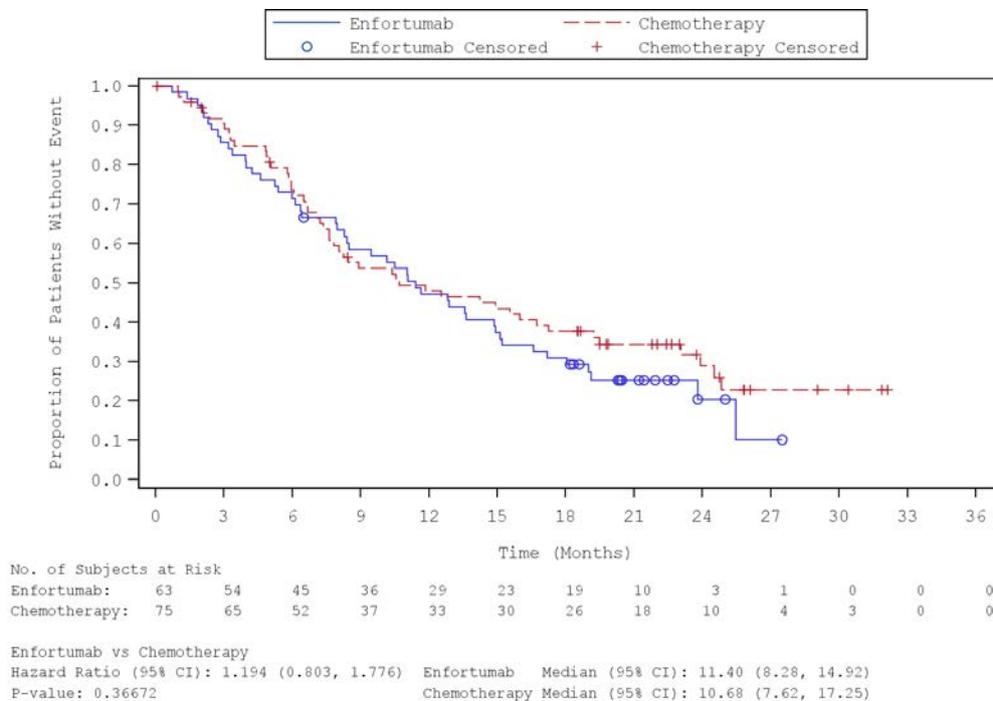


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Geschlecht weiblich – 2. Datenschnitt 30.07.2021

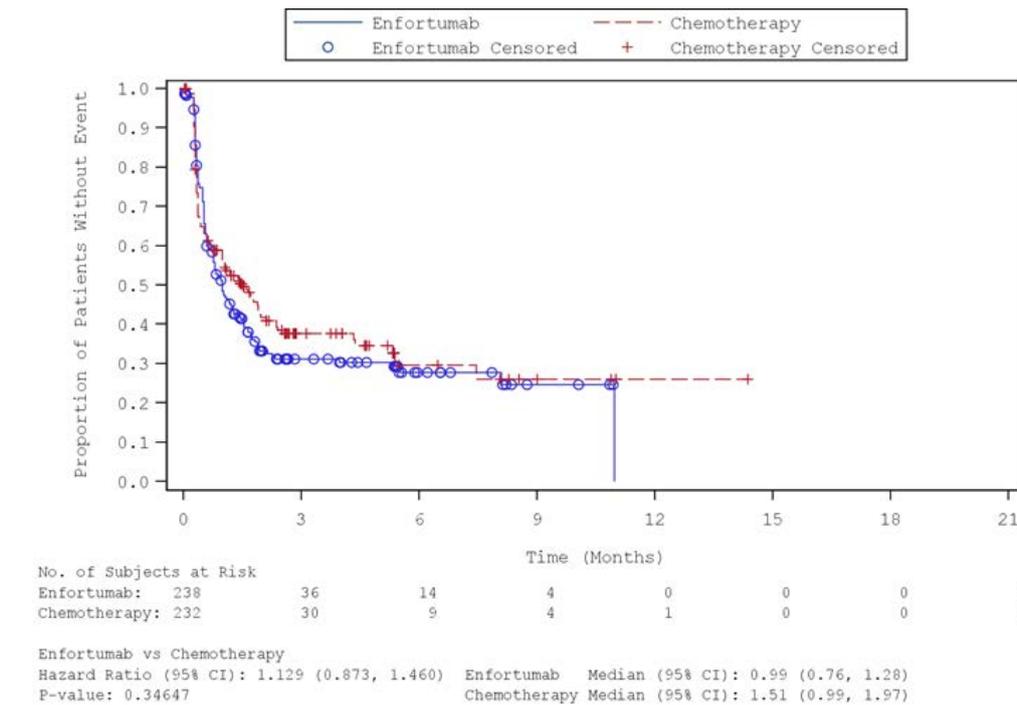


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), Geschlecht männlich – 1. Datenschnitt 15.07.2020

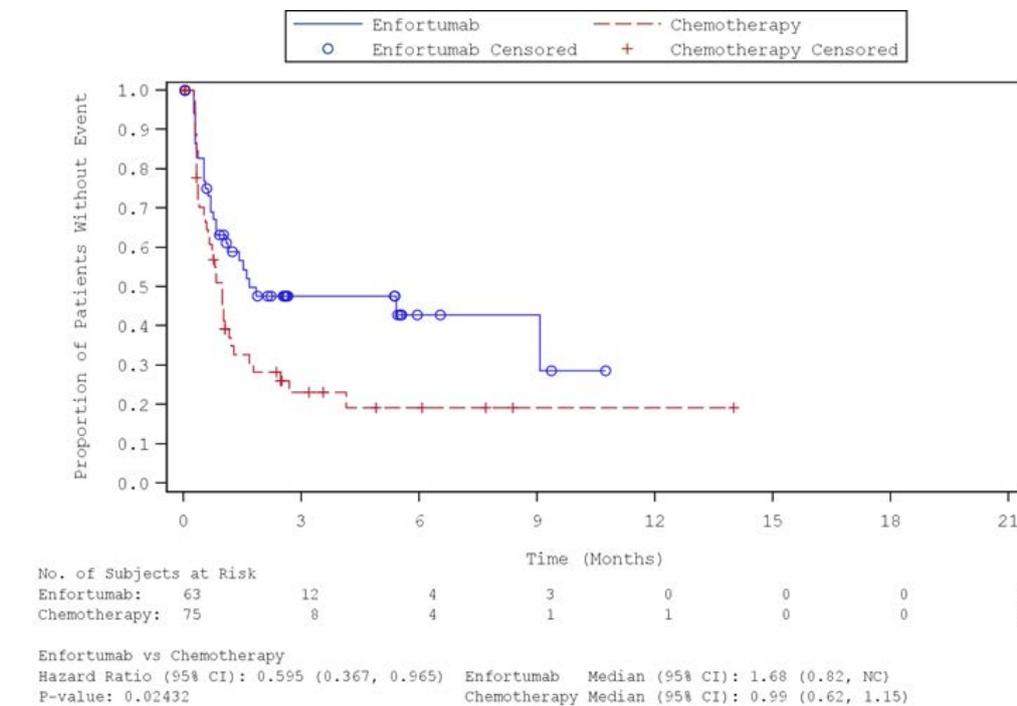


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), Geschlecht weiblich – 1. Datenschnitt 15.07.2020

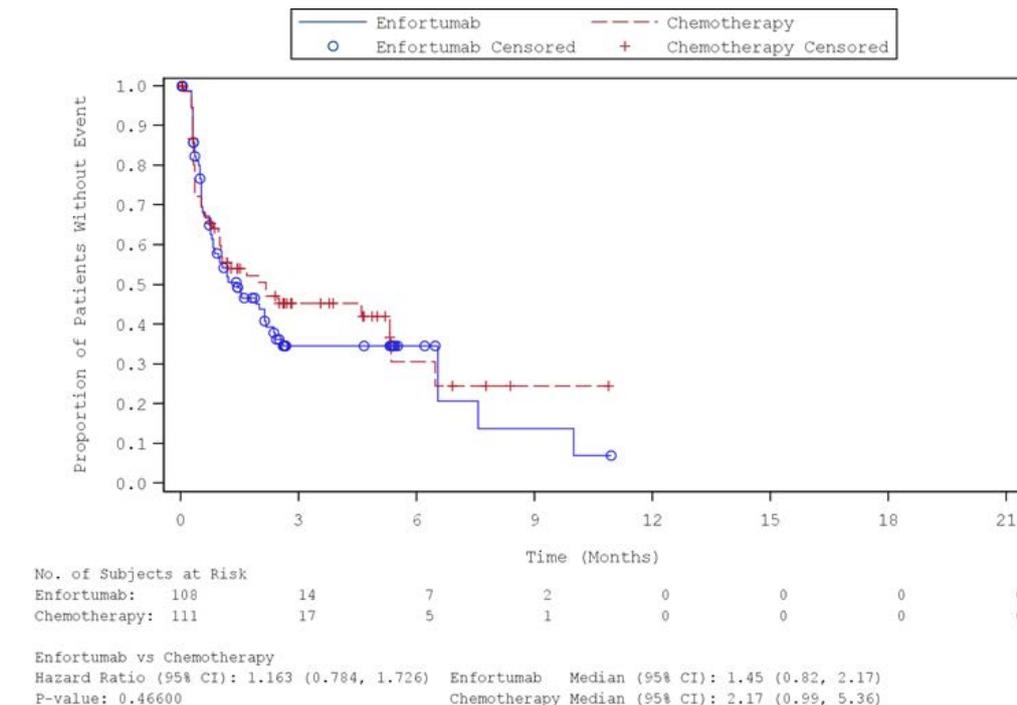


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), Alter < 65 Jahre – 1. Datenschnitt 15.07.2020

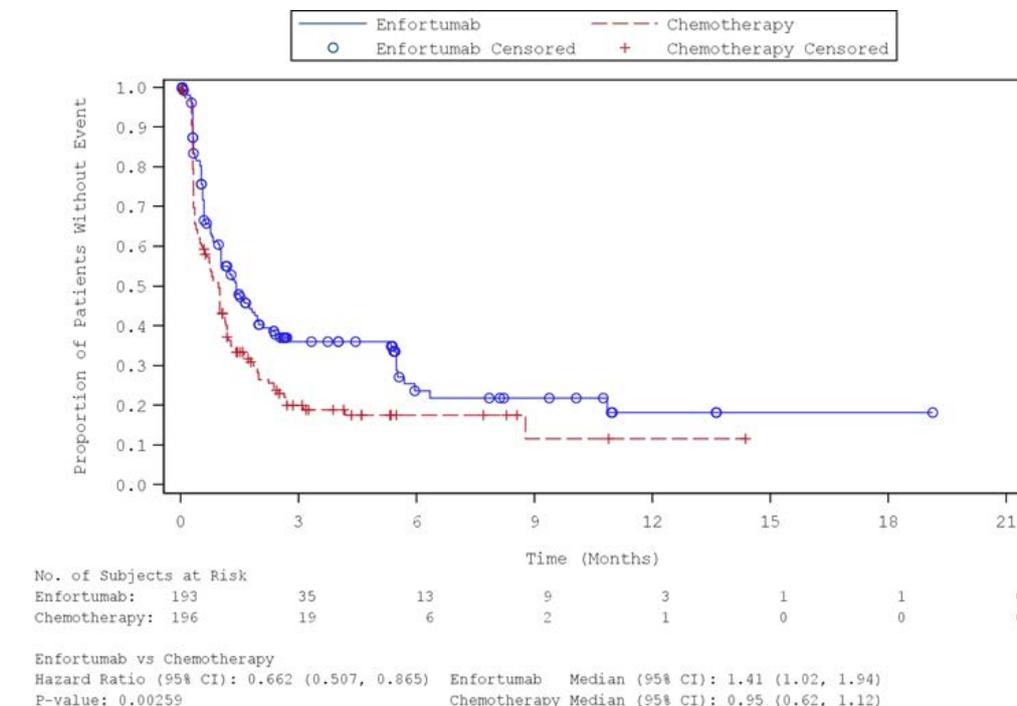


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), Alter  $\geq 65$  Jahre – 1. Datenschnitt 15.07.2020

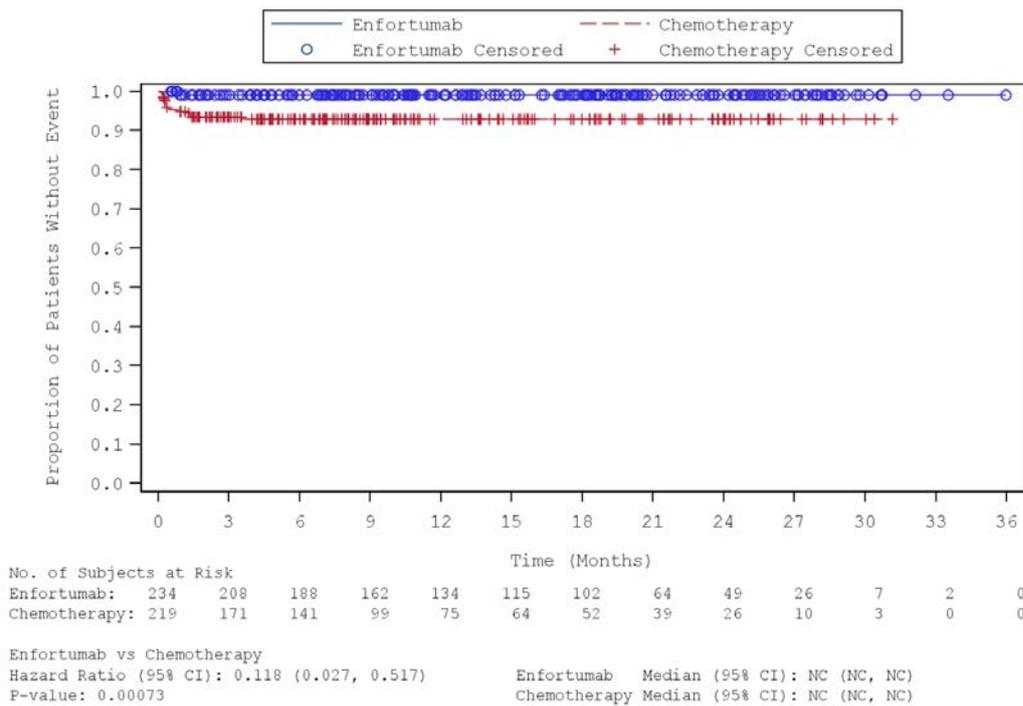


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt febrile Neutropenie (PT, SUEs), Geschlecht männlich – 2. Datenschnitt 30.07.2021

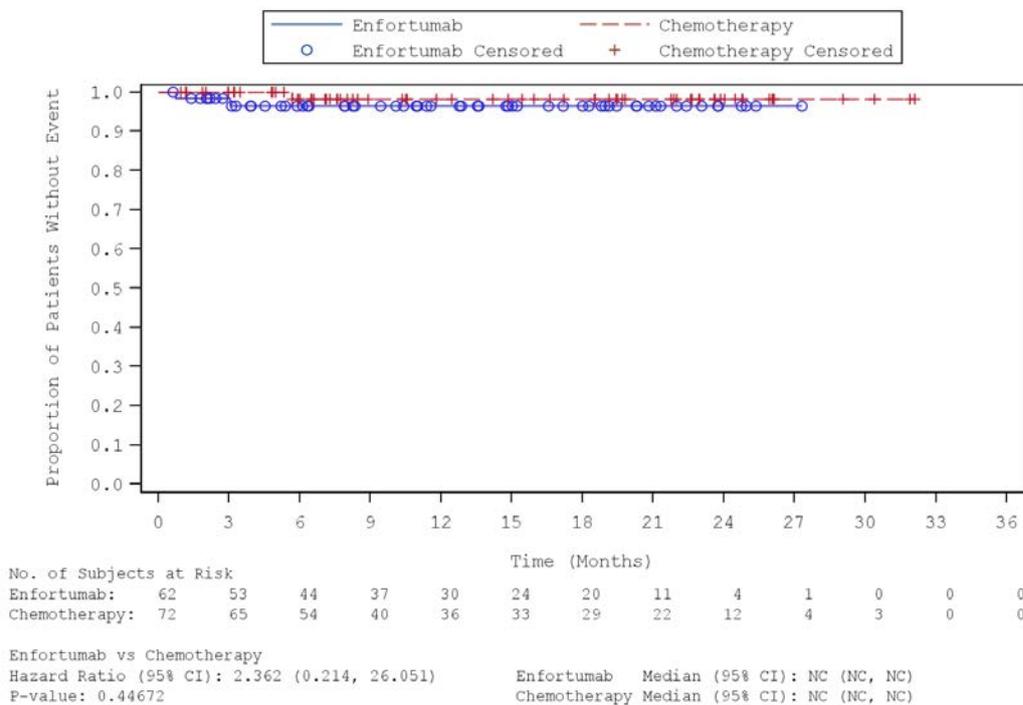


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt febrile Neutropenie (PT, SUEs), Geschlecht weiblich – 2. Datenschnitt 30.07.2021

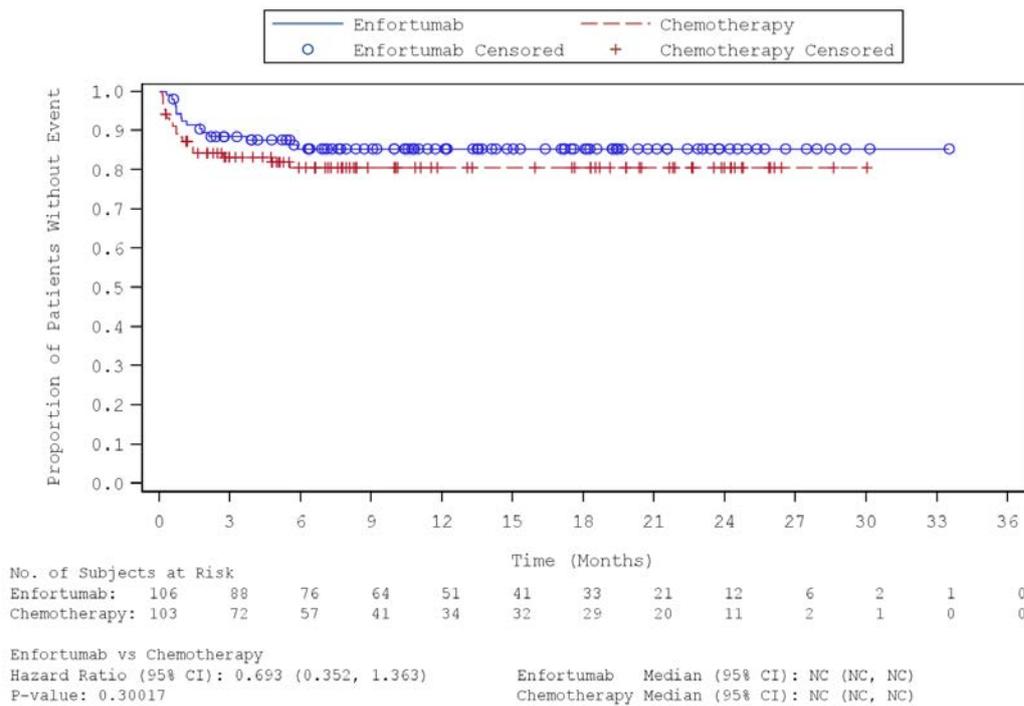


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Alter < 65 Jahre – 2. Datenschnitt 30.07.2021

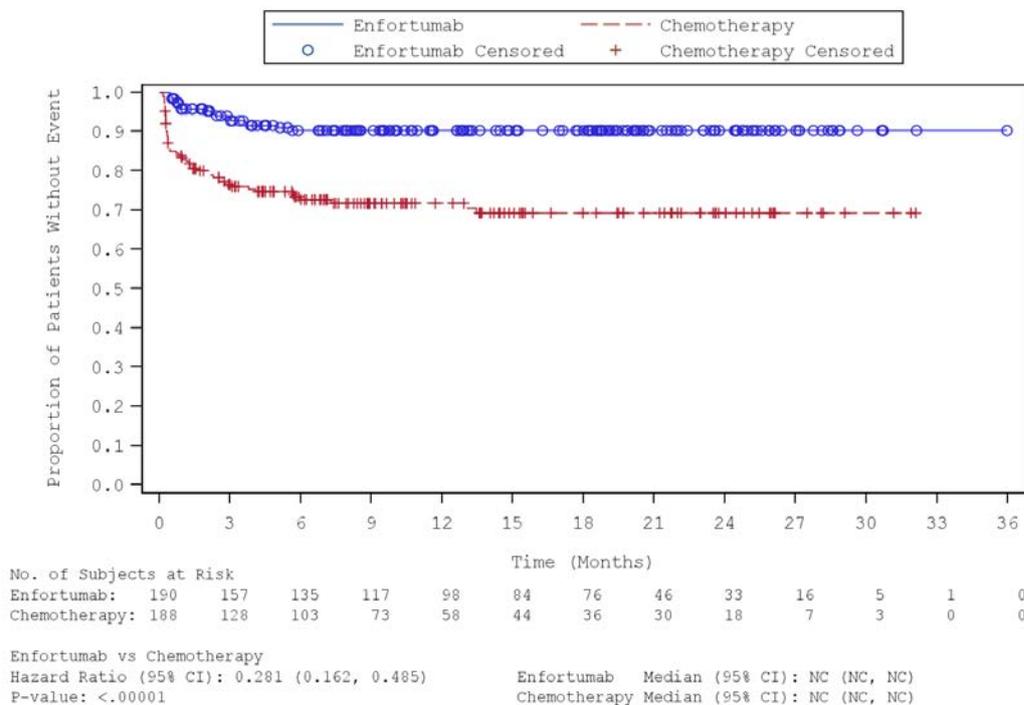


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Alter ≥ 65 Jahre – 2. Datenschnitt 30.07.2021

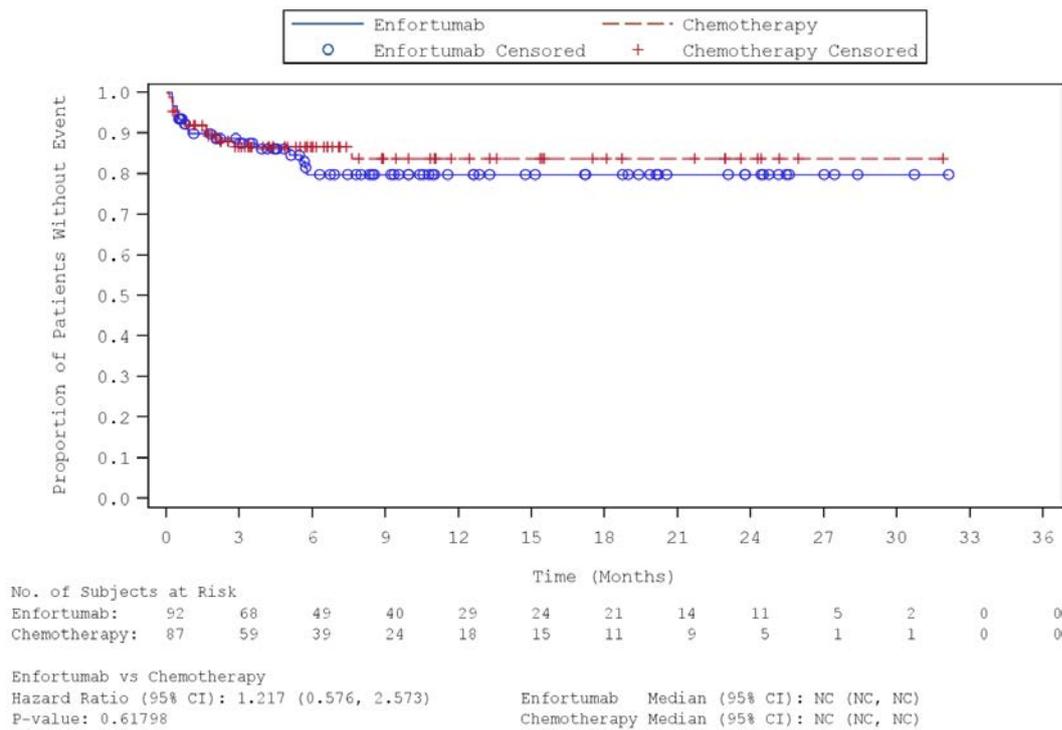


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Lebermetastasen ja – 2. Datenschnitt 30.07.2021

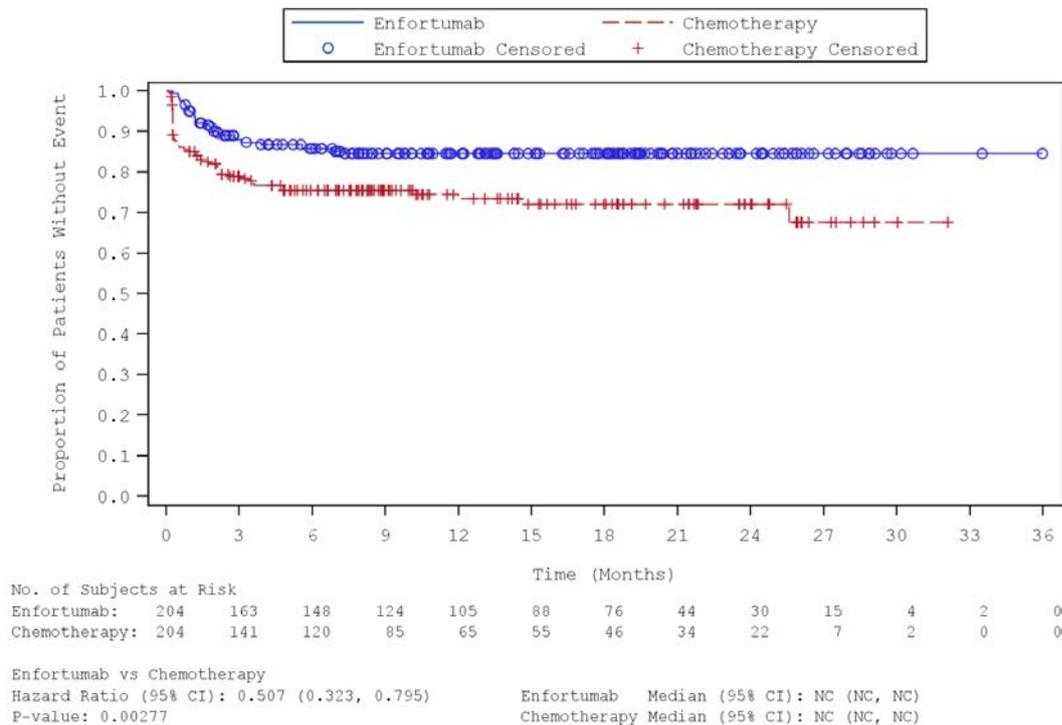


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Lebermetastasen nein – 2. Datenschnitt 30.07.2021