

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Erdaftinib (Balversa®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

*Nicht resezierbares oder metastasiertes
Urothelkarzinom und bestimmten genetischen
Veränderungen des FGFR3 nach mindestens einer
Therapielinie mit einem PD-(L)1-Inhibitor*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	18
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	22
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	23
4.1.1 Fragestellung	23
4.1.2 Datenquellen.....	23
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien.....	24
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen	24
4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen	24
4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.....	25
4.2 Methodik	31
4.2.1 Fragestellung	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	32
4.2.3 Informationsbeschaffung	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	38
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	39
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	45
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	45
4.2.5.2.2 Eingeschlossene Endpunkte	46
4.2.5.2.2.1 Mortalität	46
4.2.5.2.2.2 Morbidität	46
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	51
4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit	53
4.2.5.2.3 Analysepopulation.....	54
4.2.5.2.4 Erläuterung zur verwendeten statistischen Methodik	57
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	58
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	64
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64

4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	64
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	66
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	69
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	70
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	72
4.3.1.2.1.1	Studiendesign.....	76
4.3.1.2.1.2	Studienpopulation	77
4.3.1.2.1.3	Intervention.....	81
4.3.1.2.1.4	Endpunkte	81
4.3.1.2.1.5	Studiendauer und Behandlungsphasen	82
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	83
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	84
4.3.1.3.1	Endpunkt – RCT	85
4.3.1.3.1.1	Mortalität – <i>Gesamtüberleben</i> – RCT	88
4.3.1.3.1.2	Morbidität – <i>Progressionsfreies Überleben</i> – RCT	92
4.3.1.3.1.3	Morbidität – <i>Gesamtansprechrate</i> – RCT	95
4.3.1.3.1.4	Morbidität – <i>Dauer des Ansprechens</i> – RCT	97
4.3.1.3.1.5	Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i> – RCT.....	100
4.3.1.3.1.6	Morbidität – <i>PGI-S</i> – RCT	113
4.3.1.3.1.7	Morbidität – <i>TUSD-3</i> – RCT.....	126
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>FACT-BI</i> – RCT	137
4.3.1.3.1.9	Verträglichkeit – <i>Unerwünschte Ereignisse</i> – RCT	191
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	298
4.3.1.3.2.1	Übersicht über die Subgruppen	299
4.3.1.3.2.2	Interaktionsterme zu den Subgruppenanalysen	305
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Mortalität	312
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Morbidität	316
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	322
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Verträglichkeit	334
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	362
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	362
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	362
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	362
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	363
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	363
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	363
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	365
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	366
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	366

4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	366
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	366
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	367
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	367
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	368
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	369
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	369
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	369
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	369
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	370
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	370
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	370
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	371
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	371
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	371
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	371
4.4.2.1	Mortalität	372
4.4.2.2	Morbidität	373
4.4.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	373
4.4.2.4	Verträglichkeit	374
4.4.2.5	Subgruppenanalysen	376
4.4.2.6	Gesamtschau	377
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	383
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	384
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	384
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	384
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	384
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	385
4.6	Referenzliste.....	386
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		390
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		394
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		397
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		399
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		410
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....		425
Anhang 4-G : Kaplan-Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten SOC und PT		455

Anhang 4-H : Tabellarische Darstellung Subgruppenanalysen (signifikant und nicht signifikant).....	509
Anhang 4-I : Spezifizierung der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse	746

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Erdafitinib basierend auf der Studie THOR	26
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
Tabelle 4-3: RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1) Guidelines.....	47
Tabelle 4-4: Schwellenwerte für FACT-BI Skalen- und Summenscores entsprechend 15% der Spannweite	52
Tabelle 4-5: Analysepopulationen der Studie THOR	56
Tabelle 4-6: Subgruppen für die Studie THOR	60
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Analysepopulation – RCT THOR Kohorte 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-15: Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer (je Endpunkt) in der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <i>Gesamtüberleben</i>	88
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Mortalität – <i>Gesamtüberleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie THOR	90
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <i>Progressionsfreiem Überleben</i>	92

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Morbidität – <i>Progressionsfreies Überleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie THOR	93
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <i>Gesamtansprechrte</i>	95
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Gesamtansprechrte</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Morbidität - <i>Gesamtansprechrte</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie THOR	96
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <i>Dauer des Ansprechens</i>	97
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Dauer des Ansprechens</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Morbidität - <i>Dauer des Ansprechens</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie THOR	98
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <i>EQ-5D VAS</i>	100
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EQ-5D VAS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-32: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L nach Erhebungszeitpunkt, Studie THOR.....	102
Tabelle 4-33: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> – Studie THOR	104
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Morbidität – <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie THOR.....	109
Tabelle 4-35: Operationalisierung von <i>PGI-S</i>	113
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>PGI-S</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-37: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments PGI-S nach Erhebungszeitpunkt, Studie THOR.....	115
Tabelle 4-38: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>PGI-S</i> – Studie THOR.....	117
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Morbidität – <i>PGI-S</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie THOR.....	122
Tabelle 4-40: Operationalisierung von <i>TUSD-3</i>	126
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>TUSD-3</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-42: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments FACT-BI nach Erhebungszeitpunkt, Studie THOR.....	128
Tabelle 4-43: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>TUSD-3</i> – Studie THOR	130
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Morbidität – <i>TUSD-3</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie THOR.....	135
Tabelle 4-45: Operationalisierung von <i>FACT-BI</i>	137

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>FACT-BI</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-47: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments <i>FACT-BI</i> nach Erhebungszeitpunkt, Studie THOR.....	139
Tabelle 4-48: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Physisches Wohlbefinden</i> – Studie THOR.....	142
Tabelle 4-49: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden</i> – Studie THOR.....	144
Tabelle 4-50: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Emotionales Wohlbefinden</i> – Studie THOR.....	146
Tabelle 4-51: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Funktionelles Wohlbefinden</i> – Studie THOR.....	148
Tabelle 4-52: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Blasenkarzinom-spezifische Symptome</i> – Studie THOR.....	150
Tabelle 4-53: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>FACT-BI – Summenscore FACT-BI</i> – Studie THOR.....	152
Tabelle 4-54: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>FACT-BI – Summenscore FACT-G</i> – Studie THOR.....	154
Tabelle 4-55: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>FACT-BI – Summenscore FACT-TOI</i> – Studie THOR.....	156
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>FACT-BI Skalen- und Summenscores – Erstmalige Verbesserung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie THOR.....	167
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>FACT-BI Skalen- und Summenscores – Erstmalige Verschlechterung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie THOR.....	179
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <i>Unerwünschte Ereignisse</i>	191
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-60: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> – Gesamtraten aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-61: Detaildarstellung <i>Jegliche UE</i> mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204
Tabelle 4-62: Detaildarstellung <i>schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	229
Tabelle 4-63: Detaildarstellung <i>schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</i> mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patienten und bei	

mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	238
Tabelle 4-64: Detaildarstellung <i>unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</i> nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel	243
Tabelle 4-65: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Zentrale seröse Retinopathie</i> aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel	249
Tabelle 4-66: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Augentoxizität</i> aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	256
Tabelle 4-67: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nageltoxizität</i> aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel	263
Tabelle 4-68: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Mundtrockenheit</i> aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel	270
Tabelle 4-69: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hauttoxizität</i> aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	277
Tabelle 4-70: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperphosphatämie</i> aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel	284
Tabelle 4-71: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Mukositis</i> aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel	291
Tabelle 4-72: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	299
Tabelle 4-73: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie THOR.....	305
Tabelle 4-74: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	312
Tabelle 4-75: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS, Erstmalige Verbesserung, Schwellenwert 15 Punkte</i> aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel	316
Tabelle 4-76: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>PGI-S, Erstmalige Verbesserung, Schwellenwert ≥ 1 Punkt</i> aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel	319
Tabelle 4-77: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>FACT-B1</i> aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	323
Tabelle 4-78: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel	334
Tabelle 4-79: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Jegliche unerwünschte Ereignisse – signifikante SOC</i> aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel	337
Tabelle 4-80: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE ≥ 3)) – signifikante SOC</i> aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel	349

Tabelle 4-81: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) – signifikante SOC</i> aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	352
Tabelle 4-82: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Jegliche UE – signifikante PT</i> aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	355
Tabelle 4-83: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen.....	362
Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	363
Tabelle 4-85: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	364
Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	364
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	364
Tabelle 4-88: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	365
Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	367
Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	367
Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	368
Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	368
Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	370
Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	370
Tabelle 4-95: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Erdafitinib basierend auf der Studie THOR	378
Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	384
Tabelle 4-97: (Anhang 4-A1): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library	391
Tabelle 4-98: (Anhang 4-A1): Dokumentation der Recherche in MEDLINE.....	392
Tabelle 4-99: (Anhang 4-A1): Dokumentation der Recherche in Embase	393
Tabelle 4-100: (Anhang 4-B1): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov	394
Tabelle 4-101: (Anhang 4-B1): Dokumentation der Recherche in EU-CTR.....	395
Tabelle 4-102: (Anhang 4-B1): Dokumentation der Recherche in CTIS	395
Tabelle 4-103: (Anhang 4-C1): Übersicht der ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	397
Tabelle 4-104: (Anhang 4-D1): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel	399

Tabelle 4-105: (Anhang 4-D1): In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	399
Tabelle 4-106: (Anhang 4-E): Studiendesign und -methodik für Studie THOR	410
Tabelle 4-107: (Anhang 4-F): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie THOR	426

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> , Studie THOR	91
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben</i> , Studie THOR.....	94
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Dauer des Ansprechens</i> , Studie THOR	99
Abbildung 4-6: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> – Studie THOR	107
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> , Studie THOR	111
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte</i> , Studie THOR.....	112
Abbildung 4-9: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>PGI-S</i> – Studie THOR.....	120
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt</i> , Studie THOR.....	124
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>PGI-S – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt</i> , Studie THOR.....	125
Abbildung 4-12: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>TUSD-3</i> – Studie THOR	133
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>TUSD-3</i> , Studie THOR.....	136
Abbildung 4-14: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Physisches Wohlbefinden</i>	158
Abbildung 4-15: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden</i>	159
Abbildung 4-16: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Emotionales Wohlbefinden</i>	160
Abbildung 4-17: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden</i>	161
Abbildung 4-18: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Blasenkarzinom-spezifische Symptome</i>	162
Abbildung 4-19: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>FACT-BI – Summenscore FACT-BI</i>	163
Abbildung 4-20: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>FACT-BI – Summenscore FACT-G</i>	164
Abbildung 4-21: Verlaufswerte für den Endpunkt <i>FACT-BI – Summenscore FACT-TOI</i>	165
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Physisches Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte</i> , Studie THOR	171

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte</i> , Studie THOR.....	172
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Emotionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 3,6 Punkte</i> , Studie THOR.....	173
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte</i> , Studie THOR.....	174
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Blasenkarzinom-spezifische Symptome – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 7,2 Punkte</i> , Studie THOR.....	175
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Summenscore FACT-BI – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 23,4 Punkte</i> , Studie THOR.....	176
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Summenscore FACT-G – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 16,2 Punkte</i> , Studie THOR.....	177
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Summenscore FACT-TOI – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte</i> , Studie THOR.....	178
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Physisches Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte</i> , Studie THOR.....	183
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte</i> , Studie THOR.....	184
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Emotionales Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 3,6 Punkte</i> , Studie THOR.....	185
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte</i> , Studie THOR.....	186
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Blasenkarzinom-spezifische Symptome – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 7,2 Punkte</i> , Studie THOR.....	187
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Summenscore FACT-BI – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4 Punkte</i> , Studie THOR.....	188
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Summenscore FACT-G – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 16,2 Punkte</i>	189
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Summenscore FACT-TOI – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte</i> , Studie THOR.....	190
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> , Studie THOR.....	199
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3)</i> , Studie THOR.....	200

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE</i> , Studie THOR	201
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> , Studie THOR	202
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Diarrhö</i> in der Studie THOR.....	214
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Mundtrockenheit</i> in der Studie THOR	215
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Obstipation</i> in der Studie THOR.....	216
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Übelkeit</i> in der Studie THOR.....	217
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> in der Studie THOR	218
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> in der Studie THOR.....	219
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom</i> in der Studie THOR.....	220
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – SOC Augenerkrankungen</i> in der Studie THOR	221
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> in der Studie THOR	222
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Asthenie</i> in der Studie THOR.....	223
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Alaninaminotransferase erhöht</i> in der Studie THOR	224
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Aspartataminotransferase erhöht</i> in der Studie THOR	225
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Geschmacksstörung</i> in der Studie THOR	226
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> in der Studie THOR.....	227
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Jegliche UE – PT Anämie</i> in der Studie THOR.....	228
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) –SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> aus der Studie THOR	234
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) –SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> aus der Studie THOR ...	235
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) –SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> aus der Studie THOR.....	236

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> aus der Studie THOR.....	237
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> aus der Studie THOR.....	241
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> aus der Studie THOR.....	242
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Zentrale seröse Retinopathie</i> aus der Studie THOR	252
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE ≥ 3) – Zentrale seröse Retinopathie</i> aus der Studie THOR.....	253
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zentrale seröse Retinopathie</i> aus der Studie THOR.....	254
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Zentrale seröse Retinopathie</i> aus der Studie THOR	255
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Augentoxizität</i> aus der Studie THOR.....	259
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE ≥ 3) – Augentoxizität</i> aus der Studie THOR.....	260
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Augentoxizität</i> aus der Studie THOR.....	261
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Augentoxizität</i> aus der Studie THOR	262
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Nageltoxizität</i> aus der Studie THOR	266
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Nageltoxizität</i> aus der Studie THOR.....	267
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Nageltoxizität</i> aus der Studie THOR.....	268
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Nageltoxizität</i> aus der Studie THOR	269
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Mundtrockenheit</i> aus der Studie THOR	273
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Mundtrockenheit</i> aus der Studie THOR.....	274
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Mundtrockenheit</i> aus der Studie THOR.....	275
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Mundtrockenheit</i> aus der Studie THOR	276

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Hauttoxizität</i> aus der Studie THOR.....	280
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Hauttoxizität</i> aus der Studie THOR	281
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Hauttoxizität</i> aus der Studie THOR	282
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Hauttoxizität</i> aus der Studie THOR.....	283
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Hyperphosphatämie</i> aus der Studie THOR	287
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Hyperphosphatämie</i> aus der Studie THOR.....	288
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Hyperphosphatämie</i> aus der Studie THOR.....	289
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Hyperphosphatämie</i> aus der Studie THOR	290
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Mukositis</i> aus der Studie THOR	294
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Mukositis</i> aus der Studie THOR.....	295
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Mukositis</i> aus der Studie THOR.....	296
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Mukositis</i> aus der Studie THOR.....	297
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben, Subgruppe Lokalisation des primären Tumors, Kategorie Obere Harnwege</i> , für die Studie THOR	314
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben, Subgruppe Lokalisation des primären Tumors, Kategorie Untere Harnwege</i> , für die Studie THOR	315
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS, Erstmalige Verbesserung, Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe PD-(L)1 Status, Kategorie CPS ≥ 10</i> , für die Studie THOR	317
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS, Erstmalige Verbesserung, Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe PD-(L)1 Status, Kategorie CPS < 10</i> , für die Studie THOR	318
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>PGI-S, Erstmalige Verbesserung, Schwellenwert ≥ 1 Punkt, Subgruppe FGFR Veränderung, Kategorie Translokation</i> , für die Studie THOR.....	320
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>PGI-S, Erstmalige Verbesserung, Schwellenwert ≥ 1 Punkt, Subgruppe FGFR Veränderung, Kategorie Mutation</i> , für die Studie THOR.....	321

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Emotionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 3,6 Punkte</i> , Subgruppe <i>FGFR Veränderung</i> , Kategorie <i>Translokation</i> , für die Studie THOR	326
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Emotionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 3,6 Punkte</i> , Subgruppe <i>FGFR Veränderung</i> , Kategorie <i>Mutation</i> , für die Studie THOR	327
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden- Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte</i> , Subgruppe <i>Knochenmetastasen</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie THOR	328
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden- Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte</i> , Subgruppe <i>Knochenmetastasen</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie THOR.....	329
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden- Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte</i> , Subgruppe <i>Lungenmetastasen</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie THOR.....	330
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden- Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte</i> , Subgruppe <i>Lungenmetastasen</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie THOR	331
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Summenscore FACT-TOI – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte</i> , Subgruppe <i>Viszerale Metastasen</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie THOR.....	332
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>FACT-BI – Summenscore FACT-TOI – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte</i> , Subgruppe <i>Viszerale Metastasen</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie THOR.....	333
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> , Subgruppe <i>Knochenmetastasen</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie THOR.....	335
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Jegliche UE</i> , Subgruppe <i>Knochenmetastasen</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie THOR.....	336
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC – Jegliche UE)</i> , Subgruppe <i>Viszerale Metastasen</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie THOR	340
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC – Jegliche UE)</i> , Subgruppe <i>Viszerale Metastasen</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie THOR	341
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC – Jegliche UE)</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>Weiß</i> , für die Studie THOR	342
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC – Jegliche UE)</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>Asiatisch</i> , für die Studie THOR.....	343
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC – Jegliche UE)</i> , Subgruppe <i>Abstammung</i> , Kategorie <i>Andere</i> , für die Studie THOR	344

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC – Jegliche UE)</i> , Subgruppe <i>Hämoglobinspiegel</i> , Kategorie ≥ 10 g/dl, für die Studie THOR.....	345
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC – Jegliche UE)</i> , Subgruppe: <i>Hämoglobinspiegel</i> , Kategorie < 10 g/dl, für die Studie THOR	346
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC – Jegliche UE)</i> , Subgruppe: <i>Lebermetastasen</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie THOR.....	347
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC – Jegliche UE)</i> , Subgruppe: <i>Lebermetastasen</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie THOR	348
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC – Schwere UE (CTCAE ≥ 3))</i> , Subgruppe: <i>Hämoglobinspiegel</i> , Kategorie < 10 g/dl, für die Studie THOR.....	350
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC – Schwere UE (CTCAE ≥ 3))</i> , Subgruppe: <i>Hämoglobinspiegel</i> , Kategorie ≥ 10 g/dl, für die Studie THOR	351
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC – Schwerwiegende UE)</i> , Subgruppe: <i>ECOG-PS</i> , Kategorie <i>0-1</i> , für die Studie THOR.....	353
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC – Schwerwiegende UE)</i> , Subgruppe: <i>ECOG-PS</i> , Kategorie <i>2</i> , für die Studie THOR.....	354
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Asthenie (PT – Jegliche UE)</i> , Subgruppe: <i>Alter</i> , Kategorie < 65 Jahre, für die Studie THOR	358
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Asthenie (PT – Jegliche UE)</i> , Subgruppe: <i>Alter</i> , Kategorie ≥ 65 Jahre, für die Studie THOR.....	359
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Anämie (PT – Jegliche UE)</i> , Subgruppe: <i>Lebermetastasen</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Studie THOR	360
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt <i>Asthenie (PT – Jegliche UE)</i> , Subgruppe: <i>Lebermetastasen</i> , Kategorie <i>Ja</i> , für die Studie THOR	361
Abbildung 4-124: Flow-Chart zur Studie THOR, ITT-Population, primäre bzw. finale Analyse.....	423
Abbildung 4-125: Flow-Chart zur Studie THOR, Analyse-Population, primäre bzw. finale Analyse.....	424

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Bzgl.	bezüglich
Bzw.	beziehungsweise
Ca.	circa
CCO	Clinical Cut-Off
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPS	Combined Positive Score
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trial Information System
d. h.	das heißt
dl	Deziliter
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire C30
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimensions
EQ-5D-3L	EuroQoL 5 Dimensions 3 Levels
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels
EQ-5D VAS	EuroQoL 5 Dimensions visuelle Analogskala
etc.	Et cetera
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT-BI	Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General

Abkürzung	Bedeutung
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Fibroblast Growth Factor Receptor)
FGFR-3	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (Fibroblast Growth Factor Receptor-3)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
ggf.	gegebenenfalls
HR	Hazard Ratio
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
i.v.	intravenös
IWRS	Interaktives Web-Response-System
J&J	Johnson & Johnson
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LTE	Long-term-extension
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm ³	Kubikmillimeter
n	Anzahl gültiger Ereignisse
N	Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population
NA	nicht abschätzbar
NCI	National Cancer Institute
n.d.	nicht durchgeführt

Abkürzung	Bedeutung
OCT	Optische Kohärenztomographie
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
PD-1	Programmed Cell Death Receptor-1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand-1
PD-(L)1	Programmed Cell Death (Ligand)-1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomisierte Kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPED	Abhebung des retinalen Pigmentepithels (Retinal Pigment Epithelial Detachment)
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events)
TOI	Trial Outcome Index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TUSD-3	Urinary Bladder Cancer Symptoms Score
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus

Abkürzung	Bedeutung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	Zum Beispiel

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dossiers das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

4.1.1 Fragestellung

Modul 4 A des vorliegenden Dossiers beantwortet gemäß § 35a des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Erdafitinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die bestimmte genetische Veränderungen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptors 3 (Fibroblast Growth Factor Receptor 3, FGFR3) aufweisen und die mindestens eine vorherige Therapielinie mit einem Programmed-Cell-Death-Receptor-1- oder Programmed-Cell-Death-Ligand-1-Inhibitor (PD-1- oder PD-L1-Inhibitor) im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte entsprechend den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit.

Abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bestimmt J&J eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin
- Vinflunin
- Docetaxel
- Paclitaxel
- Enfortumab Vedotin

unter Berücksichtigung der Art der Vortherapie und der Cisplatin-Eignung als zweckmäßige Vergleichstherapie (siehe Modul 3 Abschnitt 3.1.2).

4.1.2 Datenquellen

Verschiedene Datenquellen werden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Es wird eine systematische Literaturrecherche (SLR) in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical Trial Information System (CTIS) und dem Arzneimittelinformationssystem (AMIce) sowie dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde Europäische Arzneimittel-Agentur

(European Medicines Agency; EMA) ergänzt wird. Ebenfalls wird die Internetseite des G-BA durchsucht.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Erdafitinib im Sinne von § 35a SGB V wird auf Basis der Zulassungsstudie 42756493BLC3001, einer Phase-III-Studie (NCT03390504), im Folgenden THOR genannt, bewertet.

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation von Studien im Anwendungsgebiet von Erdafitinib, die für die Beantwortung der im vorliegenden Dossier adressierten Fragestellung geeignet sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, patientenrelevanter Endpunkte, Studiendesign, Studiendauer, Publikationstyp, Studienstatus und Publikationssprache festgelegt. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-2. Für die Nutzenbewertung werden solche Studien als geeignet betrachtet, die alle Einschlusskriterien erfüllen.

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

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten Studie THOR wird gemäß den in der Verfahrensordnung des G-BA vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet. Die Bewertungsgrundlage bilden das Studienprotokoll, der Statistische Analyseplan, der Studienbericht und die Angaben in Studienregistern zur Studie THOR.

4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkte dargestellt:

Nutzenkategorie Mortalität

- *Gesamtüberleben*

Nutzenkategorie Morbidität

- *Progressionsfreies Überleben* (ergänzend dargestellt)
- *Gesamtansprechrage* (ergänzend dargestellt)
- *Dauer des Ansprechens* (ergänzend dargestellt)
- *EQ-5D VAS*
- *TUSD-3*
- *PGI-S*

Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- *FACT-BI*

Nutzenkategorie Verträglichkeit

- *Gesamtraten unerwünschte Ereignisse (UE)*
- *Detailldarstellung SOC und PT*
- *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*

Die Definition der Analysepopulation basiert auf der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet. Die nutzenbewertungsrelevante Analysepopulation umfasst nur platin-vorbehandelte Patienten, welche in der Studie in den Interventionsarm mit Erdafitinib randomisiert wurden oder im Kontrollarm Vinflunin erhalten haben. Patienten, welche keine platinhaltige Vorbehandlung erhalten haben und nicht cisplatin-geeignet sind, werden in die Analysepopulation eingeschlossen unabhängig davon, ob sie im Kontrollarm Vinflunin oder Docetaxel erhalten haben. Patienten, die bislang noch keine platinbasierte Therapie erhalten haben und die für eine Therapie mit Cisplatin geeignet wären, werden aus der Analysepopulation ausgeschlossen. Zudem werden aus der Analysepopulation Patienten ausgeschlossen, die keine PD-(L)1-Vortherapie im inoperablen oder metastasierten Stadium erhalten haben, da diese nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Erdafitinib entsprechen.

4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mit Erdafitinib steht nun erstmals eine zielgerichtete Therapie für Patienten mit FGFR-Veränderungen im Anwendungsgebiet zur Verfügung. Erdafitinib ist ein hoch selektiver und potenter FGFR-Inhibitor, welcher in der Lage ist, aberrant aufgrund einer Vielzahl an genetischen Ursachen wie Genamplifikationen, Überexpressionen, Fusionen, alternativen Splicevarianten oder aktivierenden Punktmutationen erhöhte Aktivierung der FGFR-Rezeptoren zu unterdrücken (1). Durch eine genetische Testung der Tumorzellen können die Patienten identifiziert werden, deren Tumorwachstum höchstwahrscheinlich vom aberrant aktivierten FGFR-Signalweg angetrieben wird. Dieses Tumorwachstum kann durch Erdafitinib somit effektiv unterdrückt werden.

Bei einem Vergleich von Erdafitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen sich deutliche Vorteile für Erdafitinib in den Nutzenkategorien Mortalität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. So zeigt sich unter einer Therapie mit Erdafitinib im Vergleich zu Chemotherapie ein um 4 Monate verlängertes Gesamtüberleben. Dies entspricht einem Zugewinn an Lebenszeit um ca. 50% im Vergleich zu Chemotherapie und bedeutet damit wichtige zusätzliche Lebenszeit in einer palliativen Therapiesituation am Lebensende. Dieser Gewinn an Lebenszeit geht zudem mit einem deutlich verbesserten Sicherheitsprofil der Therapie einher. In allen Kategorien der UE-Gesamtraten erlitten die Patienten weniger UE. Insbesondere traten weniger schwere und schwerwiegende UE unter einer Erdafitinibtherapie im Vergleich zu den gängigen Chemotherapien auf.

Die deutlich verbesserte Wirksamkeit kombiniert mit einer stark verbesserten Verträglichkeit, die gezielte neue Wirkstrategie für die spezifische Population der FGFR-positiven Urothelkarzinome und der große medizinische Bedarf in dieser Indikation spiegelt auch die Tatsache wider, dass Erdafitinib bereits vor Zulassung in die uroonkologischen Leitlinien aufgenommen wurde.

Die vorliegende Evidenz der Studie THOR ist die erste klinische Evidenz auf Niveau einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) für die spezifische Patientenpopulation mit Urothelkarzinomen, welche Tumoraberrationen im FGFR3 zeigen. Die Aussagesicherheit der zugrundeliegenden Studie THOR ist als hoch einzustufen.

In der Gesamtschau ergibt sich basierend auf einer deutlichen Verlängerung der Überlebensdauer bei gleichzeitiger relevanter Vermeidung schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Die nachfolgende Tabelle 4-1 fasst die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Erdafitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Endpunktebene für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz der Studie THOR zusammen.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Erdafitinib basierend auf der Studie THOR

Ergebnisse zu den patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkten in der Studie THOR
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert, Erdafitinib vs. Chemotherapie, 1. Datenschnitt (15. Januar 2023)
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mortalität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Gesamtüberleben</i>
11,57 vs. 7,72 Monate HR=0,63 [0,40; 0,98]; p=0,0389
Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Kein Beleg für einen Zusatznutzen
<i>EQ-5D VAS</i>
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.

Ergebnisse zu den patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkten in der Studie THOR
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert, Erdafitinib vs. Chemotherapie, 1. Datenschnitt (15. Januar 2023)
<i>PGI-S</i>
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
<i>TUSD-3</i>
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<i>FACT-BI</i>
<i>Erstmalige Verschlechterung FACT-BI TOI Score</i> 9,43 vs. 4,20 Monate HR=0,53 [0,29; 0,99]; p=0,0462
<i>Erstmalige Verschlechterung FACT-G Total Score</i> NA vs. 4,17 Monate HR=0,36 [0,19; 0,69]; p=0,0018
<i>Erstmalige Verschlechterung FACT-BI Total Score</i> NA vs. 4,90 Monate HR=0,47 [0,24; 0,93]; p=0,0310
Verträglichkeit Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Jegliche unerwünschten Ereignisse (ergänzend dargestellt)</i>
0,33 vs. 0,13 Monate HR=0,64 [0,44; 0,94]; p=0,0241
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>
3,35 vs. 0,69 Monate HR=0,40 [0,26; 0,60]; p<0,0001
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>
13,41 vs. 1,54 Monate HR=0,31 [0,18; 0,53]; p<0,0001

Ergebnisse zu den patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkten in der Studie THOR
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert, Erdafitinib vs. Chemotherapie, 1. Datenschnitt (15. Januar 2023)
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</i>
NA vs. NA Monate HR=0,52 [0,22; 1,24]; p=0,1382
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>
<i>Zentrale seröse Retinopathie</i>
<i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> 21 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.
<i>Augentoxizität</i>
<i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> 10,05 vs. NA Monate HR=19,09 [2,61; 139,64]; p=0,0037
<i>Nageltoxizität</i>
<i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> 2,79 vs. NA Monate HR=20,85 [4,97; 87,43]; p<0,0001
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 14 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.
<i>Mundtrockenheit</i>
<i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR=7,87 [1,89; 32,76]; p=0,0046
<i>Hauttoxizität</i>
<i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> 3,98 vs. NA Monate HR=4,10 [1,72; 9,78]; p=0,0015
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 14 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.

Ergebnisse zu den patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkten in der Studie THOR
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert, Erdafitinib vs. Chemotherapie, 1. Datenschnitt (15. Januar 2023)
<p><i>Hyperphosphatämie</i></p> <p><i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> 96 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.</p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 7 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.</p>
<i>Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</i>
<p><i>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 24 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.</p>
<p><i>PT Palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom</i></p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 12 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.</p>
<p><i>PT Onycholyse</i></p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 7 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.</p>
<p><i>PT Hyperphosphatämie</i></p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 7 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.</p>

Ergebnisse zu den patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkten in der Studie THOR
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert, Erdafitinib vs. Chemotherapie, 1. Datenschnitt (15. Januar 2023)
<p><i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 20,57 vs. 9,36 Monate HR=0,26 [0,12; 0,55]; p=0,0004</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> 20,57 vs. NA Monate HR=0,36 [0,16; 0,84]; p=0,0173</p>
<p><i>SOC Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems</i></p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA Monate HR=0,13 [0,06; 0,32]; p<0,0001</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR=0,06 [0,01; 0,30]; p=0,0007</p>
<p><i>PT Neutropenie</i></p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 0 vs.8 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.</p>
<p><i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA Monate HR=0,24 [0,09; 0,69]; p=0,0074</p>
<p><i>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 36,47 vs. NA Monate HR=0,13 [0,02; 0,91]; p=0,0393</p>
<p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensionen visuelle Analogskala; FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; HR: Hazard Ratio; NA: nicht abschätzbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; TOI: Trial Outcome Index; TUSD-3: Urinary Bladder Cancer Symptoms Score Quelle: (2)</p>

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Modul 4 des vorliegenden Dossiers beantwortet gemäß § 35a SGB V die Frage nach dem Ausmaß des **medizinischen** Nutzens und Zusatznutzens von Erdafitinib.

Patientenpopulation

Das Anwendungsgebiet von Erdafitinib ist die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetische Veränderungen des FGFR3, die mindestens eine Therapielinie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben.

Intervention

Die in diesem Dossier zu bewertende Intervention ist der orale, pan-genotypische Tyrosinkinase-Inhibitor, der sich gegen FGFR-exprimierende Zellen richtet.

Vergleichstherapie

Abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bestimmt J&J eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin
- Vinflunin
- Docetaxel
- Paclitaxel
- Enfortumab Vedotin

unter Berücksichtigung der Art der Vortherapie und der Cisplatin-Eignung als zweckmäßige Vergleichstherapie (siehe Modul 3 Abschnitt 3.1.2).

Endpunkte

Die datengestützte Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt gemäß dem 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage der patientenrelevanten Endpunkte (3). Die endpunktspezifische Beschreibung der unmittelbaren Patientenrelevanz findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung wird die bestverfügbare Evidenz gemäß Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerfO des G-BA herangezogen (3). Vorrangig werden für den Nachweis des Zusatznutzens randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien (Randomized Controlled Trial, RCT) der Evidenzstufe 1b berücksichtigt. Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wird anhand des Verzerrungspotentials bewertet (siehe Anhang 4-F).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur

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

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der in diesem Dossier adressierten Fragestellung geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind daher wie folgt definiert und begründet.

Patientenpopulation

Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetische Veränderungen des FGFR3, die mindestens eine Therapielinie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben.

Intervention

Erdaftinib oral entsprechend den Vorgaben der Fachinformation.

Vergleichstherapie

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin
- Vinflunin
- Docetaxel
- Paclitaxel
- Enfortumab Vedotin

unter Berücksichtigung der Art der Vortherapie und der Cisplatin-Eignung.

Endpunkte

Die datengestützte Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt gemäß dem 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage der patientenrelevanten Endpunkte (3). Die endpunktspezifische Beschreibung der unmittelbaren Patientenrelevanz findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studiendesign

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet und werden zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen. Sofern keine Evidenz dieser Güte gefunden

wird, werden zur Ergebnisdarstellung Studien geringerer Evidenzstufe (nicht randomisiert, nicht kontrolliert) in die Evaluation eingeschlossen.

Studiendauer

Bei klinischen Studien in dem betrachteten Anwendungsgebiet handelt es sich in der Regel um ereignisgesteuerte Studien. Aufgrund der individuellen Dauer der Behandlung kann die Studiendauer nicht als einschränkendes Kriterium zur Auswahl der Studien herangezogen werden.

Publikationstyp

Es werden Vollpublikationen oder verfügbare Berichte berücksichtigt, die den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen. Ebenfalls berücksichtigt werden Doppelpublikationen, die zusätzliche Informationen liefern. Ausgeschlossen werden Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation. Ebenfalls ausgeschlossen werden Kongressabstracts oder Poster zur Darstellung von Studienergebnissen sowie Reviews.

Studienstatus

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

Sprache

Es werden ausschließlich Studien in deutscher oder englischer Sprache eingeschlossen.

Tabelle 4-2 gibt eine abschließende Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien sowie deren Begründung.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierten Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3, die mindestens eine vorherige Therapielinie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben	E1	Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	A1	Konsistenz der Studienpopulation mit der Fachinformation (4)
Intervention	Erdafitinib Dosierung gemäß Fachinformation	E2	Intervention abweichend, Verabreichung nicht gemäß Fachinformation	A2	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation (4)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Vergleichs- therapie	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, der Art der Vortherapie und der Cisplatin-Eignung unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin • Docetaxel • Paclitaxel • Vinflunin • Enfortumab Vedotin 	E3	Vergleichstherapie abweichend	A3	Zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungs- gebiet (5)
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung von Mortalität Morbidity Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet	A4	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 6 VerFO des G-BA (3)
Studientyp	RCT	E5	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	A5	Gemäß 5. Kapitel, 2. Abschnitt § 5 Abs. 6 VerFO des G-BA ist die Ergebnisunsicher- heit bei RCT am geringsten (Evidenzklasse Ib) (3)
Studiendauer	Jegliche Studiendauer	E6	-	A7	Klinische Studien in onkologischen Anwendungs- gebieten sind in der Regel ereignisgesteuert
Publikations- typ ^a	Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT- oder TREND- Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation	E7	Review, Abstract, Poster	A7	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerFO G-BA

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	E8	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	A8	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung
Publikations-sprache	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	E9	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	A9	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie

a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche auftreten, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen, da diese im Rahmen der Studienregistersuche berücksichtigt und selektiert werden.

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (Fibroblast Growth Factor Receptor-3); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte Kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); PD-1: Programmed Cell Death Receptor-1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand-1; SGB: Sozialgesetzbuch; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; VerFO: Verfahrensordnung

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen werden systematische bibliografische Literaturrecherchen durchgeführt. Diese erfolgen für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Für die Recherchen wird auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane CENTRAL nach relevanten Treffern gesucht. Für jede Datenbank wird eine individuell adaptierte Suchstrategie unter Verwendung der spezifischen Thesauri und von Synonymen entwickelt. Die Suchstrategie ist jeweils in Blöcken getrennt nach Intervention und Studientypen aufgebaut und wird dabei an die jeweilige Datenbank angepasst.

Es wird nach Studien mit der Intervention Erdafitinib und den entsprechenden Synonymen gesucht (Suchzeitpunkt: 02.10.2024). Für die Einschränkung der Suchen hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien werden der validierte und im Methodenpapier 7.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (6) empfohlene Wong-Filter sowie in MEDLINE zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet (7, 8). Die im Cochrane CENTRAL gefundenen Treffer werden bezüglich des Studientyps nicht eingegrenzt.

Es werden ausschließlich in Fachzeitschriften veröffentlichte Vollpublikationen berücksichtigt. Die relevanten Publikationen werden anschließend wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben selektiert. Die Ergebnisse der einzelnen Literaturrecherchen sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Die detaillierte Suchstrategie separat für die jeweilige Datenbank ist in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Neben der bibliografischen Literaturrecherche werden zur Identifizierung von relevanten Studien für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>) und das Clinical Trial Information System (CTIS; <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt: 10.10.2024 bzw. 07.11.2024).

Gemäß den Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung auf der Website des G-BA kann auf die Suche nach Arzneimittelstudien in der World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) verzichtet werden (9).

Ebenso werden das Arzneimittelinformationssystem (AMIce; <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>) und das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) (Suchzeitpunkt: 07.11.2024) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

Die Suchen werden an die jeweilige Datenbank angepasst. Nach Erdafitinib wird mit dem Wirkstoffnamen, dem Handelsnamen Balversa® und der Produktbezeichnung (JNJ-42756493) gesucht.

Die detaillierten Suchstrategien für das jeweilige Studienregister sind in Anhang 4-B dokumentiert und die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4

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

der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter Studien aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wird die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 07.11.2024). Als Suchbegriffe werden der Wirkstoff (Erdafitinib), der Markenname (Balversa®), die Produktbezeichnung (JNJ-42756493) und die Studienbezeichnungen (THOR, 42756493BLC3001) verwendet. Im ersten Schritt werden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt.

In einem zweiten Schritt erfolgt, wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben, die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet. Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliographische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden

Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Bei Unklarheiten wird im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt sind. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) durch zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachten, werden anhand der Angaben in ihrem Registereintrag auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz hin geprüft. Im ersten Schritt werden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wird das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, werden in einem zweiten Schritt alle vorliegenden Module 4 des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien erfolgt sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene.

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene fließen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und der behandelnden Personen, ein. Zudem wird untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorliegen. Hierzu werden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im Statistischen Analyseplan und in Studienregistern abgeglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, werden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung und ggf. nachträgliche Änderungen werden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung in niedrig wird vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene werden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, zur adäquaten Umsetzung des Intention To Treat (ITT)-Prinzips, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

C: Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und gering. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet.

Für die Bewertung der Aussagekraft der randomisierten Studien wird das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene jeweils auf Grundlage des Studienprotokolls, des Statistischen Analyseplans, des Studienberichts und der Einträge in Studienregistern als Quelle bestimmt. Mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wird gemäß den Vorgaben des G-BA das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bestimmt. Die Ergebnisse der Analyse sind auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.2 und auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Dem Anhang 4-F ist die detaillierte Dokumentation zum Verzerrungspotenzial zu entnehmen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgt auf Basis der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements Anhang 4-EAnhang 4-E sowie entlang des CONSORT-Flow-Charts. So werden das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen dargestellt (Item 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studie werden die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden beschrieben (Item 7-12). Darüber hinaus werden Angaben zur Zahl der randomisierten, behandelten und für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung werden klar und anschaulich erläutert. Zudem wird der Zeitraum der Studie sowie die einzelnen Analysezeitpunkte und Nachbeobachtungsdauern angegeben (Item 13-14).

Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien wird in Tabelle 4-12 dargestellt.

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

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die Kohorte 1 der Studie THOR werden folgende Charakteristika zur Beschreibung der eingeschlossenen Patientenpopulation dargestellt:

Demographische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Gewicht
- Ethnizität
- Abstammung
- Geographische Region

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)
- PD-(L)1-Status
- Hämoglobinspiegel
- Kreatinin-Clearance
- Stadium des Urothelkarzinoms bei initialer Diagnose

- Lokalisation des Primärtumors
 - Lokalisation des Primärtumors in den oberen Harnwegen
 - Lokalisation des Primärtumors in den unteren Harnwegen
- Viszerale Metastasen
- Knochenmetastasen
- Lungenmetastasen
- Lebermetastasen
- FGFR Alternationstyp

Behandlungshistorie

- Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien
- Vorherige PD-(L)1-Therapie

4.2.5.2.2 Eingeschlossene Endpunkte

4.2.5.2.2.1 Mortalität

4.2.5.2.2.1.1 Gesamtüberleben

Operationalisierung

In der Studie THOR wird das *Gesamtüberleben* definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund. Wenn der Überlebensstatus unbekannt ist, erfolgt die Zensurierung zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des *Gesamtüberlebens* ist unbestritten ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt und stellt ein zentrales Therapieziel in der Onkologie dar (3).

Validität

Die Feststellung des *Gesamtüberlebens* ist eindeutig definiert und unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* ist daher als valide anzusehen.

4.2.5.2.2.2 Morbidität

4.2.5.2.2.2.1 Progressionsfreies Überleben

Operationalisierung

Das *progressionsfreie Überleben* wird in der Studie THOR definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Erkrankung (oder des Rückfalls nach komplettem Ansprechen (CR)), das vom Studienarzt nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 (siehe Tabelle 4-3) beurteilt wird, oder bis zum Tod, je nachdem, was früher eintritt. Patienten, die weder verstorben sind noch eine Krankheitsprogression erfahren haben oder deren Progressions- oder Überlebensstatus unbekannt ist, werden zum Zeitpunkt der

letzten verfügbaren Erhebung zensiert. Patienten ohne Tumorbeurteilung nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Tabelle 4-3: RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1)
Guidelines

Ansprechen	RECIST 1.1
Vollständiges Ansprechen	Abklingen aller Zielläsionen. Alle pathologischen Lymphknoten (ob Ziel- oder Nicht-Ziellymphknoten) müssen in der kurzen Achse eine Reduktion auf < 10 mm aufweisen.
Partielles Ansprechen	Verringerung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 30%, wobei die Summe der Durchmesser zu Baseline als Referenz dient.
Krankheitsprogression	Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 30%, wobei der kleinste in der Studie gemessene Wert als Referenz dient. Zusätzlich muss die Summe eine absolute Zunahme von 5 mm darstellen. (Das Entstehen einer oder mehrerer neuer Läsionen gilt ebenfalls als Progression.)
Krankheitsstabilität	Weder ausreichende Abnahme um als partielles Ansprechen zu gelten noch ausreichende Zunahme um als Krankheitsprogression zu gelten.
Abkürzungen: mm: Millimeter; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Quelle: (10)	

Patientenrelevanz

Die Progressionsfreiheit gilt neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit als zentrales Therapieziel und wird von regulatorischen Behörden als Wirksamkeitsendpunkt in der Onkologie befürwortet (11, 12). Im fortgeschrittenen oder metastasiertem Krankheitsstadium, in welchem kein kurativer Therapieansatz verfolgt werden kann, ist ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Progression ein zentrales Therapieziel. Die unmittelbare Patientenrelevanz im Sinne der oben genannten Kriterien ist aufgrund der Operationalisierung der Progressionsparameter umstritten. Ergebnisse zum Endpunkt *progressionsfreies Überleben* werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität

Die Feststellung der Progressionsfreiheit erfolgt durch den Studienarzt, gemäß der RECIST-Kriterien (v1.1), deren Validität bestätigt ist (10). Somit ist das progressionsfreie Überleben eindeutig definiert und unterliegt keiner subjektiven Interpretation.

4.2.5.2.2.2 Gesamtansprechrare

Operationalisierung

Die *Gesamtansprechrare* (Overall Response Rate, ORR) wird definiert als der Anteil der Patienten, die nach den durch den Studienarzt beurteilten Kriterien der RECIST v1.1 (siehe Tabelle 4-3) ein vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR) oder ein partielles Ansprechen (Partial Response, PR) erreichen. Teilnehmer gelten als Nicht-Ansprecher, wenn sie während der Studie weder ein CR noch ein PR erreichen, keine (ausreichende) Baseline-

oder Folgetumorbeurteilung haben, versterben, eine Krankheitsprogression aufweisen, die Studie abbrechen oder vor Erreichen eines CR oder PR eine nachfolgende Therapie erhalten.

Patientenrelevanz

Das Ansprechen gilt als frühester messbarer Erfolg einer Therapie und ist daher geeignet Auskunft über deren Wirksamkeit und Prognose zu geben. Regulatorische Behörden benennen Ansprechraten als eine zentrale Zielgröße in klinischen Studien in der Onkologie (11, 12). Die unmittelbare Patientenrelevanz der Ansprechraten ist aufgrund der Operationalisierung der Ansprechkriterien nicht gegeben. Ergebnisse zu Ansprechraten werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität

Die Feststellung des Ansprechens erfolgt durch den Studienarzt, gemäß der RECIST-Kriterien (v1.1), deren Validität bestätigt ist (10). Somit ist die Ansprechraten eindeutig definiert und unterliegt keiner subjektiven Interpretation.

4.2.5.2.2.3 Dauer des Ansprechens

Operationalisierung

Die *Dauer des Ansprechens* ist definiert als die Zeit zwischen der ersten Dokumentation eines CR oder PR gemäß RECIST v1.1 (siehe Tabelle 4-3) und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Anzeichen einer Krankheitsprogression bzw. eines Rückfalls für Patienten mit CR oder des Todes. Patienten, die weder verstorben sind noch eine Krankheitsprogression erfahren haben oder deren Progressions- oder Überlebensstatus unbekannt ist, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Erhebung zensiert. Patienten ohne Tumorbeurteilung nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Patientenrelevanz

Ansprechen geht mit einer Senkung der Tumorlast und somit einer Senkung der krankheitsspezifischen Symptome einher. Zudem ist während dieser Zeitspanne die Gefahr eines Fortschreitens der Erkrankung reduziert, sodass das Aufrechterhalten des Ansprechens ein essenzielles Therapieziel darstellt. Die unmittelbare Patientenrelevanz der *Dauer des Ansprechens* ist aufgrund der Operationalisierung der Ansprechkriterien nicht gegeben. Ergebnisse zur *Dauer des Ansprechens* werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität

Die Feststellung des Ansprechens erfolgt durch den Studienarzt, gemäß der RECIST-Kriterien (v1.1), deren Validität bestätigt ist (10). Somit ist die Dauer des Ansprechens eindeutig definiert und unterliegt keiner subjektiven Interpretation.

4.2.5.2.2.4 EuroQoL 5 Dimensions Questionnaire (EQ-5D)

Der *EuroQoL 5 Dimensions (EQ-5D)* ist ein generischer patientenberichteter Fragebogen zur indikationsunabhängigen Messung des Gesundheitszustandes. Das Instrument setzt sich aus 2 Komponenten zusammen. Die erste Komponente, ein deskriptiver Teil, setzt sich aus 5 Dimensionen mit je 3 oder 5 Antwortmöglichkeiten (EuroQoL 5 Dimensions 3 or 5 Levels; EQ-5D-3L oder EQ-5D-5L) zu verschiedenen Aspekten zur Beurteilung der Lebensqualität zusammen (Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/Unbehagen und Angst/Niedergeschlagenheit). Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Die zweite Komponente stellt eine visuelle Analogskala (VAS) dar, auf der der eigene Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 Punkten (schlechtester vollstellobarer Gesundheitszustand) bis 100 Punkten (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) eingeschätzt wird (13). Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich Ergebnisse zur EQ-5D VAS dargestellt.

Operationalisierung

Die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie wird operationalisiert als *Veränderung im EQ-5D VAS-Score im Vergleich zu Baseline*. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Als Schwellenwert werden gemäß Vorgabe der Modulvorlage 15% der Skalenspannweite (15 Punkte) gewählt. Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung.

Patientenrelevanz

Patienten mit Urothelkarzinom leiden an krankheitsspezifischen Symptomen wie Häufigkeit und Dringlichkeit des Harndrangs, Dysurie und Hämaturie, welche den allgemeinen Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen (14). Im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium dominieren zudem unspezifische Symptome wie Schmerz, Ermüdung und Gewichtsverlust, die durch die allgemeine Krankheitsbelastung hervorgerufen werden sowie emotionale und psychische Beeinträchtigungen (15). Patientenberichtete Symptomatik sowie die resultierende Einschätzung des Gesundheitszustands sind unmittelbar patientenrelevante Zielgrößen und durch den G-BA anerkannt (16). Da es sich um eine palliative Therapiesituation handelt, steht die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustandes durch ein Hinauszögern einer Verschlechterung im Vordergrund.

Validität

Der EQ-5D gilt als etabliertes und valides Instrument zur Messung des Gesundheitszustandes, welches für den Einsatz in verschiedenen Ländern und unterschiedlichen Populationen geeignet ist (13). Es liegen in zahlreichen Indikationen und Bevölkerungsgruppen Normwerte vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse gewährleisten, unter anderem für Deutschland (17). Die Validität des Messinstrumentes ist durch Validierungsstudien in verschiedenen Indikationen untersucht (18, 19).

4.2.5.2.2.5 Patient Global Impression of Severity (PGI-S)

Der *Patient Global Impression of Severity (PGI-S)* ist ein patientenberichtetes, generisches Instrument, das krankheitsübergreifend zur Beurteilung der Schwere einer bestimmten Erkrankung eingesetzt wird. Anhand eines Items wird auf einer Likert-Skala mit 5 Antwortmöglichkeiten der Schweregrad der Blasenkarzinom-Symptomatik durch den Patienten erfasst (0 Punkte: „Keine“, 1 Punkt: „Mild“, 2 Punkte: „Moderat“, 3 Punkte: „Schwer“, 4 Punkte: „Sehr schwer“) (20). Ein höherer Score reflektiert einen schlechteren Gesundheitsstatus.

Operationalisierung

Die Veränderung der Krankheitsschwere unter Therapie wird operationalisiert als *Veränderung im PGI-S im Vergleich zu Baseline*. Eine klinisch bedeutsame Veränderung wird durch Responderanalysen dargestellt. Als Schwellenwert wird 1 Punkt gewählt. Dies entspricht der bestmöglichen Annäherung an den gemäß Modulvorlage vorgesehenen Schwellenwert von 15%. Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung.

Patientenrelevanz

Der patientenberichtete PGI-S ist in dieser Indikation als patientenrelevant anzusehen, da der Patient den Schweregrad seiner Symptome bewertet. Eine Verbesserung dieses Schweregrades als Einfluss auf die Krankheitssymptome ist gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als patientenrelevant einzustufen. In der Vergangenheit hat der G-BA den PGI-S grundsätzlich als patientenrelevant eingestuft (21).

Validität

Der PGI-S wurde bereits in verschiedenen Indikationen validiert und zeigt eine hohe Konstruktvalidität (22-25).

4.2.5.2.2.6 Urinary Bladder Cancer Symptoms Score (TUSD-3)

Beim *Urinary Bladder Cancer Symptoms Score (TUSD-3)* handelt es sich um eine patientenberichtete Erhebung Blasenkarzinom-spezifischer Symptome. Das Instrument setzt sich aus 3 Items (Harninkontinenz, Harnfrequenz, Brennen beim Wasserlassen) des Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder (FACT-BI, siehe 4.2.5.2.2.3.1) zusammen. Der Erinnerungszeitraum beträgt eine Woche (vergangene Woche). Jedes Item wird auf einer Likert-Skala mit 5 Antwortmöglichkeiten bewertet (0 Punkte: „Überhaupt nicht“, 1 Punkt: „Ein bisschen“, 2 Punkte: „Etwas“, 3 Punkte: „Ziemlich“, 4 Punkte: „Sehr viel“). Die Punkte der zugehörigen Items werden aufsummiert. Ein höherer Score reflektiert einen schlechteren Gesundheitsstatus.

Operationalisierung

Die harnwegsassoziierte Symptomatik wird in Form der Zeit bis zur Verschlechterung gemessen. Diese ist operationalisiert als die Zeit seit Baseline bis zum Erreichen der ersten Verschlechterung (mindestens 1 Punkt) im Vergleich zu Baseline.

Patientenrelevanz

Die eingeschlossenen Items repräsentieren charakteristische, krankheitsspezifische Symptome des fortgeschrittenen Blasenkarzinoms, welche von Patienten als besonders belastend wahrgenommen werden (14, 26). Da es sich um eine palliative Therapiesituation handelt, steht ein Hinauszögern einer Verschlechterung im Vordergrund.

Validität

Der *TUSD-3* ist ein neuer Endpunkt, der bislang nicht in klinischen Studien eingesetzt wurde. Daher liegen keine empirischen Daten zur Validität vor.

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.2.5.2.2.3.1 Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder Cancer (FACT-BI)

Beim *FACT-BI* handelt es sich um ein multidimensionales, patientenberichtetes Instrument zur Erfassung krankheitsspezifischer Symptome. Der Fragebogen setzt sich zusammen aus einem generischen Teil mit 27 Items (Functional Assessment of Cancer Therapy-General, FACT-G) und einer zusätzlichen Subskala mit weiteren 12 Items, die Blasen-spezifische Symptome adressieren. Insgesamt gliedert sich der Fragebogen in die 5 Subskalen physisches Wohlbefinden (7 Items), soziales/familienbezogenes Wohlbefinden (7 Items), emotionales Wohlbefinden (6 Items), funktionales Wohlbefinden (7 Items) und Blasenkarzinom-spezifische Symptome (12 Items). Der Erinnerungszeitraum beträgt eine Woche (vergangene Woche). Jedes Item wird auf einer Likert-Skala mit 5 Antwortmöglichkeiten bewertet (0 Punkte: „Überhaupt nicht“, 1 Punkt: „Ein bisschen“, 2 Punkte: „Etwas“, 3 Punkte: „Ziemlich“, 4 Punkte: „Sehr viel“). Die Punkte der zugehörigen Items werden je Skala ggf. entsprechend ihrer Interpretationsrichtung transformiert und aufsummiert. Zusätzlich wird ein Summenscore für den generischen FACT-G, den gesamten Fragebogen sowie den Trial Outcome Index (TOI), bestehend aus physischem Wohlbefinden, funktionellem Wohlbefinden und Blasenkarzinom-spezifischen Symptomen, gebildet. Höhere Scores reflektieren einen besseren Gesundheitsstatus.

Operationalisierung

Die Änderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als Veränderung des Skalenscores und Summenscores im Vergleich zu Baseline. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Als Schwellenwert werden gemäß Vorgaben der Modulvorlage jeweils 15% der Skalenspannweite gewählt. Die exakten Werte sind in Tabelle 4-4 zusammengefasst.

Tabelle 4-4: Schwellenwerte für FACT-BI Skalen- und Summenscores entsprechend 15% der Spannweite

Score	Spannweite	Schwellenwert
Subskala – Physisches Wohlbefinden	0-28	4,2
Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden	0-28	4,2
Subskala – Emotionales Wohlbefinden	0-24	3,6
Subskala – Funktionales Wohlbefinden	0-28	4,2
Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome	0-48	7,2
Summenscore – FACT-BI	0-156	23,4
Summenscore – FACT-G	0-108	16,2
Summenscore – TOI	0-104	15,6
Abkürzungen: FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; TOI: Trial Outcome Index		

Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung.

Patientenrelevanz

Patienten mit Urothelkarzinom leiden an krankheitsspezifischen Symptomen wie Häufigkeit und Dringlichkeit des Harndrangs, Dysurie und Hämaturie, welche den allgemeinen Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen (14). Im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium dominieren zudem unspezifische Symptome wie Schmerz, Ermüdung und Gewichtsverlust, die durch die allgemeine Krankheitsbelastung hervorgerufen werden sowie emotionale und psychische Beeinträchtigungen (26). Patientenberichtete Symptomatik sowie die resultierende Einschätzung der Lebensqualität sind unmittelbar patientenrelevante Zielgrößen und durch den G-BA anerkannt (16). Da es sich um eine palliative Therapiesituation handelt, steht die Aufrechterhaltung der Lebensqualität durch ein Hinauszögern einer Verschlechterung im Vordergrund.

Validität

Der FACT-BI wurde von der „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy“ (FACIT) Gruppe entwickelt. Diese etablierte Fachgruppe konzipiert seit 1987 Fragebögen, angefangen mit dem ursprünglichen FACT-G (27, 28). Dabei wird stets eine vierphasige Entwicklungs- und Validierungsprozedur durchlaufen, die aus der Itemgenerierung, Itemreduktion, Skalenkonstruktion und psychometrischen Evaluation besteht (29). Die psychometrische Evaluation des FACT-BI erfolgte im Rahmen der multizentrischen, offenen Phase-1/2-Studie zu Durvalumab bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten soliden Tumoren. Es zeigte sich eine gute interne Konsistenz (Cronbach's α 0,63-0,93) sowie Test-/Retest-Reliabilität (Intraklassen-Korrelationskoeffizient 0,58-0,80). Zusätzlich wurde eine Korrelationsanalyse mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30) durchgeführt, welche die Konstruktvalidität des FACT-BI bestätigt (30).

4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit

Operationalisierung

Die *Verträglichkeit* wird operationalisiert als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (treatment emergent adverse events, TEAE). Diese sind definiert als alle unerwünschten Ereignisse (UE) die von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach letzter Verabreichung der Studienmedikation oder dem Beginn einer nachfolgenden Anti-Tumortherapie, je nachdem, was früher eintritt, auftreten. Zusätzlich gelten alle unerwünschten Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens als TEAE.

Alle UE werden hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, Version 4.03) dokumentiert. Die Codierung der UE nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und bevorzugten Begriffen (Preferred Term, PT) erfolgt gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 24.1).

Im vorliegenden Dossier werden folgende Hauptkategorien der *Verträglichkeit* differenziert berichtet:

- Jegliche UE
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende UE
- UE, die zum Therapieabbruch führen

Zusätzlich werden die folgenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt:

- Zentrale seröse Retinopathie
- Augentoxizität
- Nageltoxizität
- Mundtrockenheit
- Hauttoxizität
- Hyperphosphatämie
- Mukositis

Die zugrundeliegenden PT-Listen sind dem Anhang 4-I zu entnehmen.

Für die Detaildarstellung nach SOC und PT gelten die folgenden Schwellenwerte:

- Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die zum Therapieabbruch führen unabhängig von der Häufigkeit

Patientenrelevanz

Die Vermeidung von Nebenwirkungen gilt gemäß der AM-NutzenV unabhängig von der Indikation als patientenrelevant (AM-NutzenV § 5 Abs. 7). Die Bedeutung der UE ist dabei abhängig von der Manifestation sowie von Schweregrad, Häufigkeit und Reversibilität. Neben einer unmittelbaren Beeinflussung des Wohlbefindens der Patienten können UE zu einer Veränderung oder zum Absetzen der ursprünglich gewählten Therapie führen, was mit der Reduktion der Effektivität der Behandlung einhergehen kann.

Validität

Die Erhebung der UE erfolgt gemäß den Leitlinien für Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice (GCP)), die aus der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung technischer Anforderungen für die Zulassung von Humanarzneimitteln (International Conference on Harmonisation, ICH) resultieren. Die Dokumentation und die Codierung der UE entsprechen somit den internationalen Standards und sind validiert.

4.2.5.2.3 Analysepopulation

Der G-BA unterteilt die Patientenpopulation bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet derzeit nach Art der Vortherapie und Cisplatin-Eignung in Teilpopulationen. J&J erachtet dieses Vorgehen als nicht sachgerecht. Während J&J mit dem G-BA übereinstimmt, dass unter Berücksichtigung des Stands der medizinischen Erkenntnisse die Vergleichstherapie in Abhängigkeit von definierbaren und im klinischen Alltag regelhaft dokumentierten Kriterien (konkret Art der Vortherapie und der Cisplatin-Eignung) zu bestimmen ist, leitet sich für J&J hieraus keine Notwendigkeit für die Definition von distinkten Teilpopulationen ab. Vielmehr sollte unter Berücksichtigung der genannten Kriterien und der daraus resultierenden Behandlungspräferenzen eine Gesamtpopulation betrachtet werden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird bestimmt als patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin, Vinflunin, Docetaxel, Paclitaxel und Enfortumab Vedotin unter Berücksichtigung der Art der Vortherapie und der Cisplatin-Eignung.

Die Definition der Analysepopulation basiert auf der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet (siehe Kapitel 4.2.1).

Entsprechend den nationalen und internationalen Therapieleitlinien stellt Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bei entsprechender Eignung derzeit die präferierte Therapieoption für Patienten im Anwendungsgebiet dar, sofern diese noch keine platinhaltige Therapie erhalten haben. Zur Feststellung der Eignung für eine Cisplatin-Therapie werden der Allgemeinzustand gemäß ECOG Performance Status (< 2) und Nierenfunktion gemäß Kreatinin-Clearance (≥ 60 ml/min) herangezogen. Da Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin als Behandlungsoption im Kontrollarm der bewertungsrelevanten Studie THOR nicht angeboten wurde, werden Patienten, die bislang noch keine platinbasierte Therapie erhalten haben und die für eine Therapie mit Cisplatin geeignet wären, aus der Analysepopulation ausgeschlossen.

Für die verbleibenden Patienten stellen die Komparatoren in der Studie THOR, Vinflunin und Docetaxel, adäquate Therapieoptionen dar. Allerdings ist im Hinblick auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Zulassungsstatus der Wirkstoffe vor dem Hintergrund der Regelungen des § 6 Abs. 2 AM-NutzenV zu berücksichtigen. Demnach kann die zulassungsüberschreitende Anwendung von Wirkstoffen nur dann als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden, wenn keine zugelassenen Behandlungsoptionen verfügbar sind oder wenn die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den zugelassenen Therapien regelhaft vorzuziehen ist. Der Wirkstoff Vinflunin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung. Der Wirkstoff Docetaxel ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Für Patienten mit vorheriger platinhaltiger Behandlung stellt Vinflunin eine zugelassene, empfohlene und in der deutschen Versorgung relevante Therapieoption dar. Für diese Patienten wird die zulassungsüberschreitende Anwendung von Docetaxel demnach nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt. Folglich werden Patienten mit vorheriger platinhaltiger Therapie, die im Rahmen der Studie THOR Docetaxel erhalten haben, aus der Analysepopulation ausgeschlossen. Die nutzenbewertungsrelevante Analysepopulation umfasst somit nur jene platin-vorbehandelten Patienten, welche in der Studie in den Interventionsarm mit Erdafitinib randomisiert wurden oder im Kontrollarm Vinflunin erhalten haben. Für Patienten ohne vorherige platinhaltige Therapie (für die eine Therapie mit Cisplatin nicht geeignet ist) ist die zulassungsüberschreitende Anwendung von Vinflunin und Docetaxel den in dieser Behandlungssituation zugelassenen Therapien regelhaft vorzuziehen. Diese Patienten, welche keine platinhaltige Vorbehandlung erhalten haben und nicht cisplatingeeignet sind, werden in die Analysepopulation eingeschlossen unabhängig davon, ob sie im Kontrollarm Vinflunin oder Docetaxel erhalten haben.

Zudem werden aus der Analysepopulation Patienten ausgeschlossen, die keine PD-(L)1-Vortherapie im inoperablen oder metastasierten Stadium erhalten haben, da diese nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Erdafitinib entsprechen.

Der beschriebene Zuschnitt zur adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird im Folgenden als nutzenbewertungsrelevante Analysepopulation bezeichnet. Im vorliegenden Dossier werden für die nutzenbewertungsrelevante Analysepopulation die folgenden Auswertungen dargestellt:

- ITT-Population: definiert als Population aller randomisierten Patienten, die Teil der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation sind
- Safety-Population: definiert als Population aller randomisierten Patienten, die Teil der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation sind und Studienmedikation erhalten haben
- Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR: definiert als Population aller randomisierten Patienten, die Teil der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation sind und ein bewertbares Ansprechen (CR oder PR) erreicht haben

Tabelle 4-5: Analysepopulationen der Studie THOR

Analyse-Population	Studien-Population	Patientenzahl	Angewendet auf folgende Endpunkte
THOR			
ITT-Population	Alle randomisierten Patienten, die Teil der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation sind	Erdafitinib: N=121 Chemotherapie: N=51	Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate, EQ-5D VAS, PGI-S, TUSD-3, FACT-BI Skalen- und Summenscores
Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR	Alle randomisierten Patienten, die Teil der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation sind und ein bewertbares Ansprechen (CR oder PR) erreicht haben	Erdafitinib: N=52 Chemotherapie: N=8	Dauer des Ansprechens
Safety-Population	Alle randomisierten Patienten, die Teil der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation sind und Studienmedikation erhalten haben	Erdafitinib: N=120 Chemotherapie: N=44	Verträglichkeit
Abkürzungen: CR: Vollständige Remission (Complete Remission); EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; TUSD-3: Urinary Bladder Cancer Symptoms Score; FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder Cancer; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response)			

Die Angabe der zugrunde gelegten Analyse-Population ist in der Operationalisierung des jeweiligen Endpunktes angegeben.

4.2.5.2.4 Erläuterung zur verwendeten statistischen Methodik

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Progressionsfreies Überleben* und *Dauer des Ansprechens* wird die mediane Überlebenszeit in Monaten inklusive 95%-Konfidenzintervall (KI) mittels der Kaplan-Meier-Methode je Behandlungsarm bestimmt. Für den Vergleich der Behandlungsarme und zur Quantifizierung des Therapieeffektes von Erdafitinib wird das Hazard Ratio (HR) mit zugehörigem 95%-KI mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Der p-Wert wird mittels stratifiziertem Log-Rank-Test berechnet. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko.

Für die Auswertung der Endpunkte zu *Gesamtansprechrates* wird der Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen je Studienarm dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungsarme und zur Quantifizierung des Therapieeffektes werden die Effektmaße Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

Für die Auswertung der patientenberichteten Endpunkte wird jeweils der Anteil der Patienten, der eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung aufweist, je Studienarm dargestellt. Zudem wird die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung inklusive 95%-KI mittels Kaplan-Meier-Methode je Studienarm bestimmt. Für den Vergleich der Behandlungsarme und zur Quantifizierung des Therapieeffektes wird das Hazard Ratio inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Des Weiteren erfolgt die Auswertung als dichotomer Endpunkt unter Darstellung der Effektmaße Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz jeweils inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert, berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Zusätzlich werden Mittelwerte inklusive Standardabweichung grafisch im Zeitverlauf dargestellt.

Für die Auswertung zur *Verträglichkeit* wird jeweils der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis je Studienarm dargestellt. Zudem wird die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive 95%-KI je Behandlungsarm mittels Kaplan-Meier-Methode je Studienarm bestimmt. Für den Vergleich der Behandlungsarme und zur Quantifizierung des Therapieeffektes wird das HR inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Des Weiteren erfolgt die Auswertung als dichotomer Endpunkt unter Darstellung der Effektmaße Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz jeweils inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

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

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

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

Es werden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, um potenzielle Effektmodifikatoren, d. h. alle Faktoren, welche die Effekte beeinflussen könnten, zu untersuchen. Tabelle 4-6 zeigt alle Subgruppen inklusive ihrer kategorialen Operationalisierung.

Tabelle 4-6: Subgruppen für die Studie THOR

Subgruppe	Subgruppenmerkmal
Alter	< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre
Geschlecht	männlich; weiblich
PD-(L)1-Status	Positiv (CPS ≥ 10); Negativ (CPS < 10)
ECOG Performance Status	0-1; 2
Ethnizität	Hispanisch oder lateinamerikanisch; Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch; Keine Angabe
Abstammung	Asiatisch; Weiß; Andere
Geographische Region	Nordamerika; Europa; Rest der Welt
Hämoglobinspiegel	< 10 g/dl; ≥ 10 g/dl
Kreatinin-Clearance	< 30 ml/min; 30-60 ml/min; ≥ 60 ml/min)
Viszerale Metastasen	Ja; Nein
Knochenmetastasen	Ja; Nein
Lungenmetastasen	Ja; Nein

Subgruppe	Subgruppenmerkmal
Lebermetastasen	Ja; Nein
Lokalisation des Primärtumors	Untere Harnwege (Blase, Harnröhre, prostatistische Harnröhre; Obere Harnwege (Nierenbecken, Harnleiter)
FGFR-Veränderung	Translokation; Mutation
Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dl: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (Fibroblast Growth Factor Receptor-3); g: Gramm; ml: Milliliter; min: Minute; PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand)-1	

Subgruppenanalysen werden für alle Endpunkte durchgeführt. Die Berechnung der Effektschätzer erfolgt für die Subgruppen grundsätzlich analog zu den in Abschnitt 4.2.5.2.3 erläuterten statistischen Methoden für die Hauptanalysen. Die Berechnungen erfolgen unstratifiziert.

Effektunterschiede zwischen Subgruppenkategorien werden mittels Interaktionstest bewertet. Als Interaktionstests werden abhängig vom jeweiligen Endpunkt Interaktionsterme zwischen der Therapievariable und der entsprechenden Subgruppenvariable im statistischen Modell berücksichtigt.

Für die Beurteilung, ob zwischen den Trennpunkten einer Subgruppe Homogenität herrscht, wird der p-Wert des Interaktionstests herangezogen. Die Interaktions-p-Werte werden dazu für jeden Endpunkt tabellarisch dargestellt. Laut Methodenpapier des IQWiG liegt bei einem p-Wert $< 0,05$ im Interaktionstest ein Beleg für eine Interaktion vor (6). In einem solchen Fall werden die Ergebnisse separat für die Subgruppenkategorien präsentiert und diskutiert. Anhand der Lage der Effektschätzer wird untersucht, ob eine quantitative oder qualitative Interaktion vorliegt. Sind die betrachteten Effektschätzer gleichgerichtet, so liegt eine quantitative Interaktion vor. Bei einer qualitativen Interaktion sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet.

Für den Fall, dass kein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt, werden keine nach Subgruppenkategorie getrennten Analysen präsentiert, diese sind jedoch in den von Janssen durchgeführten Zusatzanalysen enthalten und in Anhang 4-H dargestellt.

Bei diesem Vorgehen ist unbedingt zu berücksichtigen, dass klinische Studien nicht auf Subgruppenanalysen gepowert sind und daher das Problem des multiplen Testens zu beachten ist. Das bedeutet, dass aufgrund der Testung einer Vielzahl von statistischen Hypothesen eine gewisse Anzahl bereits aufgrund der Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% zu einem falsch positiven Ergebnis führen kann. Dieses Problem ist bei der Durchführung der großen Anzahl an Interaktionstests gegeben und ist daher bei der Interpretation der Ergebnisse zu bedenken. Des Weiteren muss bei der Interpretation ebenfalls beachtet werden, dass innerhalb der Subgruppen zum Teil sehr kleine Fallzahlen auftreten. Daher werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $< 0,05$) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen und bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Um dem Umstand der Multiplizität und der geringen Fallzahlen Rechnung zu tragen, werden alle Subgruppenanalysen unstratifiziert durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

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

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

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

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

Nicht zutreffend.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
THOR (42756493BLC 3001, NCT03390504)	ja	ja	laufend	ereignisgesteuert	Kohorte 1: Erdafitinib vs. Vinflunin oder Docetaxel Kohorte 2: Erdafitinib vs. Pembrolizumab
Abkürzungen: vs: versus					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-7 entsprechen dem Stand vom 07.11.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

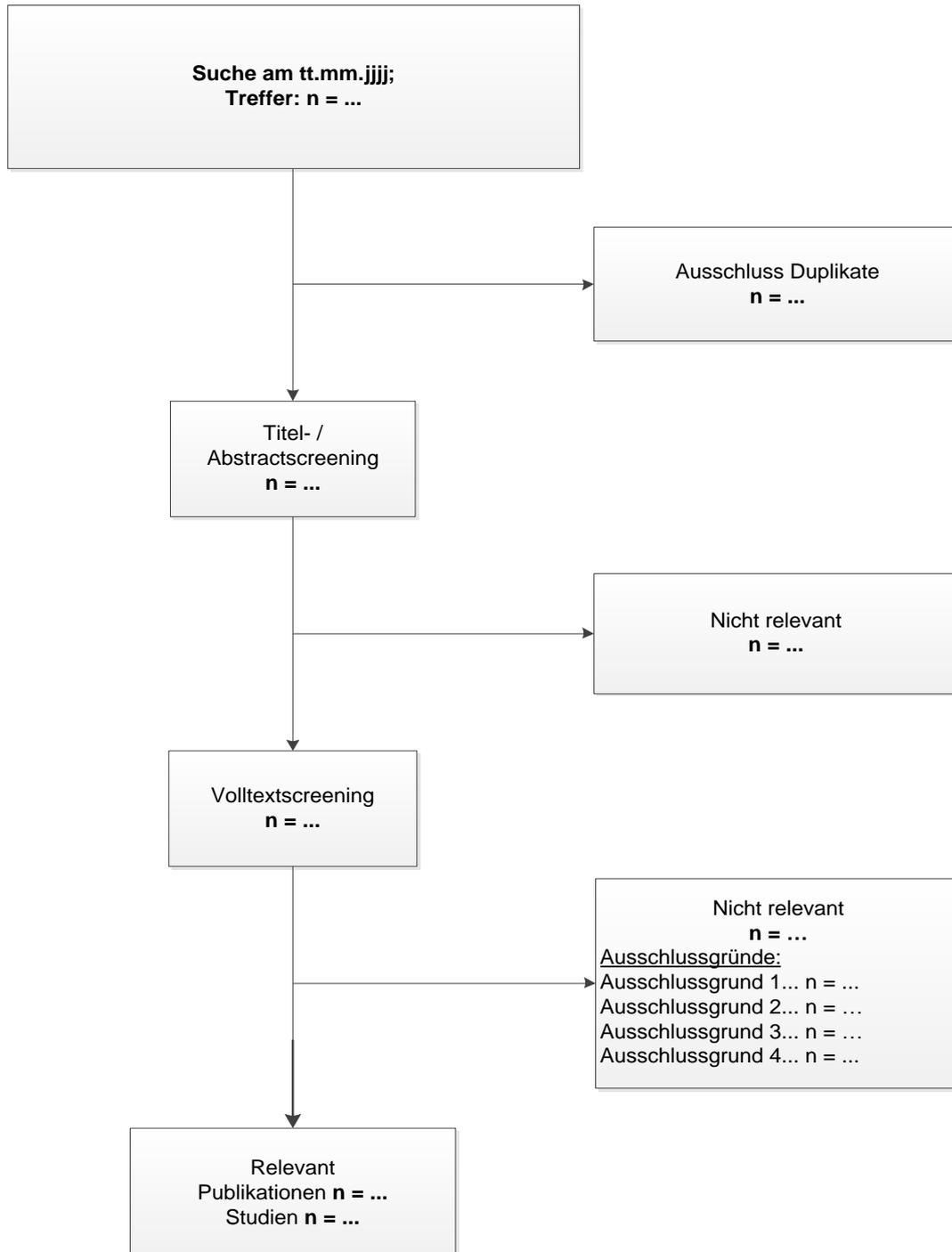


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

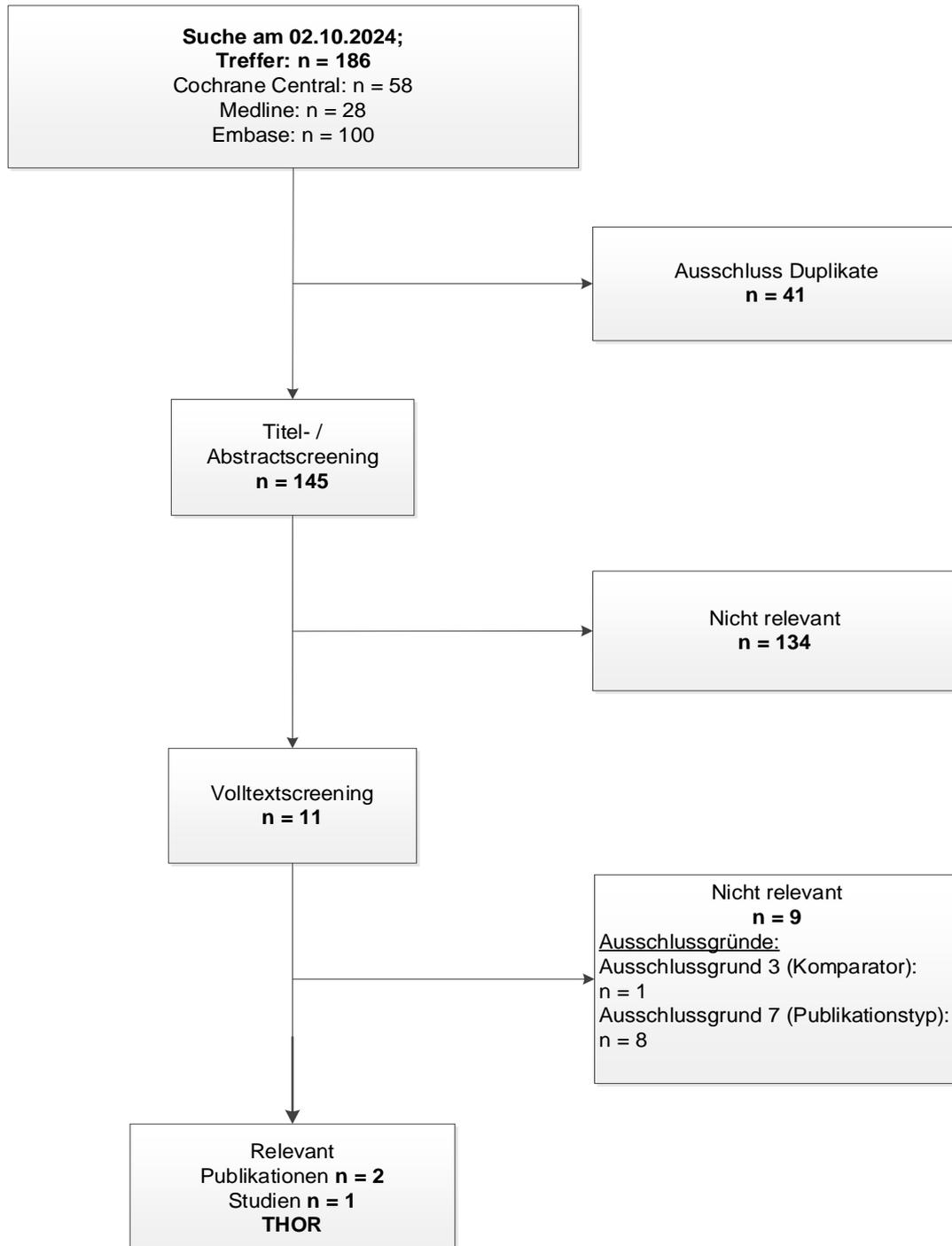


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Erdafitinib wird wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt (Suchzeitpunkt: 02.10.2024). Die Suche nach Publikationen mit Erdafitinib ergibt zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 186 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=41) werden in einem zweiten

Schritt die verbleibenden 145 Publikationen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2).

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden 134 Publikationen für die Bewertung im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die 11 verbleibenden Publikationen wird im Anschluss der Volltext hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2 in genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprechen 2 Publikationen den vorgegebenen Anforderungen. Die bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien gemäß der Fragestellung ergibt 2 relevante Publikationen (31, 32), die sich auf die klinische Studie THOR beziehen (Abbildung 4-2).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
THOR (42756493BLC 3001, NCT03390504)	Clinicaltrials.gov: NCT03390504 (33), EU-CTR: EudraCT 2017-002932-18 (34) CTIS: EU trial number 2023-510296-56-00 (35)	ja	ja	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Abkürzungen: CTIS: Clinical Trials Information System; EU-CTR: EU Clinical Trials Register</p>				

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

Die Angaben in der Tabelle 4-9 entsprechen dem Stand vom 07.11.2024.

Die Suche im Arzneimittelinformationssystem AMIce resultierte nicht in der Identifizierung von Ergebnisberichten. Auf dem Suchportal von EMA Clinical Data wurden Dokumente zur Studie THOR gefunden, aber keine Ergebnisberichte mit Mehrinformation.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
THOR (42756493BLC 3001, NCT03390504)	Nicht zutreffend	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-10 entsprechen dem Stand vom 07.11.2024.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
THOR	ja	ja	nein	ja (36)	ja (33-35)	ja (31, 32)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
THOR (42756493BLC3001, NCT03390504)	RCT, offen, zweiarmig, aktivkontrolliert, multizentrisch, Phase-III, 2 Kohorten	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (metastasiert und/ oder inoperabel) Urothelkarzinom und ausgewählten FGFR- Veränderungen Kohorte 1: mit Krankheits- progression nach einer oder zwei vorherigen Therapien, davon mindestens eine vorherige Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor, Vergleich gegenüber Chemo-therapie (Docetaxel oder Vinflunin)	Kohorte 1: Erdafitinib: N=136 Chemotherapie: N=130 Kohorte 2: nicht dargestellt	Kohorte 1: <i>Screeningphase:</i> Bis zu 30 Tage vor Randomisierung <i>Behandlungsphase:</i> Ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheits- progression) <i>Interimsanalyse:</i> Clinical Cut-Off: 15. Januar 2023 Datenbankschluss: 2. März 2023 Mediane Behandlungsdauer: <i>Erdafitinib:</i> 4,3 Monate <i>Chemotherapie:</i> 2,2 Monate	Kohorte 1: <i>Ort:</i> Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Österreich, Russland, Südkorea, Spanien, Taiwan, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten <i>Zeitraum:</i> Erster Patient randomisiert: 6. August 2018 Studie laufend	Primärer Endpunkt: • Gesamtüberleben Weitere Endpunkte: • PFS • Gesamtansprech- rate (ORR) • Dauer des Ansprechens • Patienten-berichtete Endpunkte (EQ-5D-5L, FACT-BI, PGI-S) • Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		<p>Kohorte 2: Patienten mit Krankheitsprogression nach einer vorherigen Therapie, welche keinen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor umfasste, Vergleich gegenüber Pembrolizumab</p>	<p>Mediane Nachbeobachtungsdauer: <i>Erdafitinib:</i> 18,9 Monate <i>Chemotherapie:</i> 12,9 Monate <i>Gesamt:</i> 16,6 Monate</p> <p><i>End of data collection:</i> Clinical Cut-Off 15. April 2024 Datenbankschluss: 7. Juni 2024</p> <p>Kohorte 2: nicht dargestellt</p>			
<p>Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder, FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (Fibroblast Growth Factor Receptor-3); N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Population; ORR: Gesamtansprechrage (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival), PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PD-1: Programmed Cell Death Receptor-1; PD-L1: Programmed Cell Death (Ligand)-1; RCT: Randomisierte Kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p>						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Interventionsarm Erdafitinib	Kontrollarm Chemotherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungs- charakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
THOR (42756493BLC3001, NCT03390504)	<p>Erdafitinib 8 mg oral einmal täglich bis zur Krankheitsprogression</p> <p><i>ab Tag 14 Dosisanpassung gemäß Phosphatlevel:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <7,00 mg/dl: Hoch-Titration auf 9 mg Erdafitinib täglich ohne Begleitmedikation • 7,00-8,99 mg/dl: Hoch-Titration auf 9 mg täglich und Start phosphatbindender Begleitmedikation • >9,00 mg/dl: Unterbrechung der Erdafitinibeinnahme und Start phosphatbindender Begleitmedikation <p><i>Dosismodifikationen bei erhöhtem Phosphatlevel:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 7,00-8,99 mg/dl: Weiterführen der Behandlung, wenn anhaltend schrittweise Dosisreduktion • 9,00-10,00 mg/dl: Unterbrechung der Behandlung, Wiederaufnahme in derselben Dosierung, wenn anhaltend schrittweise Dosisreduktion • >10,00 mg/dl: Unterbrechung der Behandlung, Wiederaufnahme in reduzierter Dosierung <p><i>Schrittweise Dosisreduktion:</i></p>	<p>Vinflunin</p> <p>Vinflunin 320 mg/m² i.v. pro Zyklus an Tag 1 (Zykluslänge: 21 Tage) bis zur Krankheitsprogression</p> <p><i>Abweichende Dosierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten mit ECOG-PS ≥ 1 und vorheriger Beckenbestrahlung Startdosis 280 mg/m² und Erhöhung auf 320 mg/m² wenn im ersten Zyklus keine hämatologischen Toxizitäten auftreten, die eine Verzögerung oder Reduzierung der Dosis nach sich ziehen • Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion 250 mg/m² • Für Patienten mit moderat eingeschränkter Leberfunktion 200 mg/m² • Für Patienten im Alter 75-79 Jahre 280 mg/m² • Für Patienten im Alter ≥ 80 Jahre 250 mg/m² <p><i>Dosisreduktion aufgrund verschiedener Toxizitäten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Von 320 mg/m² auf 280 mg/m² (1. Reduktion), auf 250 mg/m² (2. Reduktion), danach Abbruch der Behandlung • Von 280 mg/m² auf 250 mg/m² (1. Reduktion), danach Abbruch der Behandlung 	<p>Für Patienten die Docetaxel erhalten: Begleitmedikation mit oralen Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason) 8 mg zweimal täglich, beginnend einen Tag vor jeder Docetaxel-Infusion für jeweils 3 Tage</p>

Studie	Interventionsarm Erdafitinib	Kontrollarm Chemotherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungs- charakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.
	<ul style="list-style-type: none"> • Von 8 mg auf 6 mg (1. Reduktion), 5 mg (2. Reduktion), 4 mg (3. Reduktion), danach Abbruch der Behandlung • Von 9 mg auf 8 mg (1. Reduktion), 6 mg (2. Reduktion), 5 mg (3. Reduktion), 4 mg (4. Reduktion), danach Abbruch der Behandlung 	<ul style="list-style-type: none"> • Von 250 mg/m² auf 225 mg/m² (1. Reduktion), danach Abbruch der Behandlung <p>Docetaxel</p> <p>Docetaxel 75 mg/m² i.v. pro Zyklus an Tag 1 (Zykluslänge: 21 Tage) bis zur Krankheitsprogression</p> <p><i>Dosisreduktion aufgrund verschiedener Toxizitäten:</i></p> <p>60 mg/m² (1. Reduktion), 50 mg/m² (2. Reduktion), danach Abbruch der Behandlung</p>	
Abkürzungen: dl: Deziliter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; i.v.: intravenös; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; z. B.: zum Beispiel			

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

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

4.3.1.2.1.1 Studiendesign

Die Studie THOR ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte offene Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Erdafitinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem (metastasierten und/oder inoperablen) Urothelkarzinoms untersucht. Die Studie umfasst 2 Kohorten. Kohorte 1 untersucht Erdafitinib zur Behandlung von Patienten, die eine oder zwei vorherige Therapien und mindestens eine vorherige Therapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben, gegenüber Chemotherapie (Docetaxel oder Vinflunin). Kohorte 2 untersucht Erdafitinib zur Behandlung von Patienten,

die eine vorherige Therapie erhalten haben, die keinen PD-(L)1-Inhibitor umfasst, gegenüber Pembrolizumab. Kohorte 2 wird im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da sie nicht ins zugelassene Anwendungsgebiet von Erdafitinib fällt.

Die Randomisierung zu Erdafitinib und zur Vergleichstherapie erfolgt im Zuteilungsverhältnis 1:1 innerhalb der jeweiligen Kohorte. Die Randomisierungsliste wird vor Beginn der Studie computerbasiert durch den Sponsor generiert. Die Zuteilung erfolgt mittels eines zentralen, interaktiven Web-Response-Systems (IWRS), welches jedem Patienten basierend auf der Randomisierungsliste einen individuellen Behandlungscode zuordnet, der die Gruppenzuteilung und die zugehörige Studienmedikation festlegt. Es wird eine permutierte Blockrandomisierung durchgeführt. Stratifizierungsfaktoren sind Region (Nordamerika, Europa und Rest der Welt), ECOG Performance Status (0, 1 und 2) und Erkrankungsverteilung (Vorhandensein und Nichtvorhandensein von viszerale Metastasen in Lunge, Leber oder Knochen).

4.3.1.2.1.2 Studienpopulation

In Kohorte 1 der Studie THOR wurden bis zur im vorliegenden Dossier dargestellten primären bzw. finalen Analyse 266 Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom und einer vorherigen PD-(L)1-Inhibitor Therapie eingeschlossen und im Zuteilungsverhältnis 1:1 zum Interventionsarm mit Erdafitinib (N=136) oder zum Kontrollarm mit Chemotherapie (N=130) randomisiert.

Die im vorliegenden Dossier dargestellte nutzenbewertungsrelevante Analysepopulation wird basierend auf der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert. Die Herleitung ist in Kapitel 4.2.5.2.3 beschrieben. Insgesamt umfasst die nutzenbewertungsrelevante Analysepopulation 172 Patienten, von denen 121 dem Erdafitinib-Arm und 51 dem Chemotherapie-Arm zugeordnet werden.

Die Charakteristika der Patienten in der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation sind Tabelle 4-14 zu entnehmen.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Analysepopulation – RCT THOR Kohorte 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie THOR Kohorte 1 Analysepopulation			
Charakteristika	Erdafitinib	Chemotherapie	Gesamt
	N=121	N=51	N=172
Demografische Charakteristika			
<i>Alter</i>			
< 65 Jahre	49 (40,5%)	11 (21,6%)	60 (34,9%)
≥ 65 Jahre	72 (59,5%)	40 (78,4%)	112 (65,1%)
Mittelwert (SD)	65,46 (10,1)	69,8 (8,7)	66,75 (9,8)
Median	66,0	70,0	68,0
Range	(32; 85)	(47; 86)	(32; 86)

Studie THOR Kohorte 1 Analysepopulation			
Charakteristika	Erdafitinib	Chemotherapie	Gesamt
	N=121	N=51	N=172
<i>Geschlecht</i>			
Männlich	84 (69,4%)	37 (72,5%)	121 (70,3%)
Weiblich	37 (30,6%)	14 (27,5%)	51 (29,7%)
<i>Gewicht</i>			
Mittelwert (SD)	72,2 (17,6)	73,23 (14,0)	72,51 (16,6)
Median	70,0	71,0	70,6
Range	(41; 166)	(49; 105)	(41; 166)
<i>Ethnizität</i>			
Hispanisch	2 (1,7%)	2 (3,9%)	4 (2,3%)
Nicht hispanisch	103 (85,1%)	32 (62,7%)	135 (78,5%)
Nicht berichtet	16 (13,2%)	17 (33,3%)	33 (19,2%)
<i>Abstammung</i>			
Asiatisch	33 (27,3%)	7 (13,7%)	40 (23,3%)
Weiß	74 (61,2%)	28 (54,9%)	102 (59,3%)
Andere	14 (11,6%)	16 (31,4%)	30 (17,4%)
<i>Geographische Region</i>			
Nordamerika	4 (3,3%)	0 (0,0%)	4 (2,3%)
Europa	75 (62%)	41 (80,4%)	116 (67,4%)
Restliche Welt	42 (34,7%)	10 (19,6%)	52 (30,2%)
<i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>			
<i>ECOG-PS</i>			
0-1	111 (91,7%)	44 (86,3%)	155 (90,1%)
2	10 (8,3%)	7 (13,7%)	17 (9,9%)
<i>PD-(L)I-Status</i>			
CPS ≥ 10	7 (5,8%)	4 (7,8%)	11 (6,4%)
CPS < 10	78 (64,5%)	30 (58,8%)	108 (62,8%)
Keine Angabe	36 (29,8%)	17 (33,3%)	53 (30,8%)
<i>Hämoglobinspiegel</i>			
< 10 g/dl	21 (17,4%)	10 (19,6%)	31 (18%)
≥ 10 g/dl	100 (82,6%)	41 (80,4%)	141 (82%)
<i>Kreatinin-Clearance</i>			
< 30 ml/min	2 (1,7%)	0 (0,0%)	2 (1,2%)
30 - <60 ml/min	54 (44,6%)	34 (66,7%)	88 (51,2%)
≥ 60 ml/min	65 (53,7%)	17 (33,3%)	82 (47,7%)

Studie THOR Kohorte 1 Analysepopulation			
Charakteristika	Erdafitinib	Chemotherapie	Gesamt
	N=121	N=51	N=172
<i>Stadium des Urothelkarzinoms bei initialer Diagnose</i>			
0a	6 (5,0%)	3 (5,9%)	9 (5,2%)
0is	2 (1,7%)	1 (1,9%)	3 (1,7%)
I	13 (10,7%)	6 (11,8%)	19 (11,0%)
II	16 (13,2%)	4 (7,8%)	20 (11,6%)
III	28 (23,1%)	10 (19,6%)	38 (22,1%)
IV	26 (21,5%)	17 (33,3%)	43 (25,0%)
Keine Angabe	30 (24,8%)	10 (19,6%)	40 (23,3%)
<i>Lokalisation des Primärtumors</i>			
Obere Harnwege	38 (31,4%)	16 (31,4%)	54 (31,4%)
Untere Harnwege	83 (68,6%)	35 (68,6%)	118 (68,6%)
<i>Lokalisation des Primärtumors in den oberen Harnwegen</i>			
Nierenbecken	18 (47,4%)	8 (50%)	26 (48,1%)
Ureter	20 (52,6%)	8 (50%)	28 (51,9%)
<i>Lokalisation des Primärtumors in den unteren Harnwegen</i>			
Blase	79 (95,2%)	31 (88,6%)	110 (93,2%)
Urethra	4 (4,8%)	4 (11,4%)	8 (6,8%)
<i>Viszerale Metastasen</i>			
Ja	90 (74,4%)	43 (84,3%)	133 (77,3%)
Nein	31 (25,6%)	8 (15,7%)	39 (22,7%)
<i>Knochenmetastasen</i>			
Ja	31 (25,6%)	21 (41,2%)	52 (30,2%)
Nein	90 (74,4%)	30 (58,8%)	120 (69,8%)
<i>Lungenmetastasen</i>			
Ja	62 (51,2%)	26 (51%)	88 (51,2%)
Nein	59 (48,8%)	25 (49%)	84 (48,8%)
<i>Lebermetastasen</i>			
Ja	25 (20,7%)	18 (35,3%)	43 (25%)
Nein	96 (79,3%)	33 (64,7%)	129 (75%)
<i>FGFR Alterationstyp</i>			
Translokation	21 (17,4%)	8 (15,7%)	29 (16,9%)
Mutation	97 (80,2%)	43 (84,3%)	140 (81,4%)
Keine Angabe	3 (2,5%)	0 (0,0%)	3 (1,7%)

Studie THOR Kohorte 1 Analysepopulation			
Charakteristika	Erdaftinib	Chemotherapie	Gesamt
	N=121	N=51	N=172
Behandlungshistorie			
<i>Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien</i>			
1	35 (28,9%)	11 (21,6%)	46 (26,7%)
2	86 (71,1%)	40 (78,4%)	126 (73,3%)
<i>Vorherige PD-(L)1-Therapie</i>			
Ja	121 (100%)	51 (100%)	172 (100%)
Nein	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dl: Deziliter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Fibroblast-Growth-Factor-Receptor); g: Gramm; ml: Milliliter; min.: Minute; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Population; PD-(L)1: Programmed-Death-(Ligand) 1; SD: Standard-abweichung (Standard Deviation)			
Quelle: (2)			

Die Patienten in der Analysepopulation der Studie THOR sind zum größeren Teil (ca. 70%) männlich und im Median 68 Jahre (32 bis 86 Jahre) alt. Die meisten Patienten, ca. 70% weisen einen Tumor der unteren Harnwege (Blase oder Urethra) auf, die übrigen ca. 30% einen Tumor der oberen Harnwege (Nierenbecken oder Ureter). Ungefähr 80% der Patienten haben viszerale Metastasen, am häufigsten sind Lungenmetastasen (ca. 50%), weniger häufig Knochenmetastasen (ca. 30%) oder Lebermetastasen (ca. 25%).

Bei der im vorliegenden Dossier dargestellten Analysepopulation der Studie THOR handelt es sich um einen Zuschnitt der gesamten Studienpopulation, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Die Charakteristika der Gesamtpopulation sind im Studienbericht dargestellt und erscheinen bzgl. demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Der Ausschluss von Patienten aus der Analysepopulation, die nach einer platinbasierten Vortherapie im Kontrollarm Docetaxel erhielten, bedingt erklärbare Ungleichheiten im Hinblick auf einige Patientencharakteristika zu Baseline. Docetaxel wird in der Versorgung im Vergleich zu Vinflunin verstärkt außerhalb von Europa eingesetzt. Dadurch erhöht sich der prozentuale Anteil von Patienten in Europa im Kontrollarm. Gleichermaßen erniedrigt sich im Kontrollarm der Anteil an Patienten mit asiatischer Abstammung. Eine leichte Erhöhung des Anteils an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Kontrollarm erscheint durch die Präferenz von Vinflunin gegenüber Docetaxel bei reduzierter Nierenfunktion bedingt zu sein.

Da sich bei einer Gegenüberstellung der Populationen jedoch kein Unterschied in den Ergebnissen hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit zeigt, ergibt sich kein Hinweis für eine durch den Zuschnitt bedingte Verzerrung. Auch bei der Betrachtung der Subgruppenanalysen deutet nichts auf eine relevante Interaktion der Effekte bzgl. der betroffenen Merkmale hin.

4.3.1.2.1.3 Intervention

Erdaftinib

Gemäß Studienprotokoll wird Erdaftinib in einer Startdosierung von 8 mg einmal täglich oral verabreicht. Ab Tag 14 soll in Abhängigkeit des Phosphatlevels eine Hoch-Titration auf 9 mg erfolgen. Bei Hyperphosphatämie oder anderen Toxizitäten ist eine Dosisreduktion auf 6 mg, 5 mg oder 4 mg möglich (Details siehe Tabelle 4-13). Für die individuelle Dosismodifikation steht Erdaftinib in Tabletten der Wirkstärke 3 mg (dreimal 3 mg für 9 mg, zweimal 3 mg für 6 mg), 4 mg (zweimal 4 mg für 8 mg, einmal 4 mg für 4 mg) und 5 mg (einmal 5 mg für 5 mg) zur Verfügung. Alle Dosierungen sind fachinformationskonform (4).

Chemotherapie

Vinflunin wird in einer Dosierung von 320 mg/m² Körperoberfläche am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus intravenös verabreicht. Für bestimmte Patientengruppen sind abweichende Dosierungen von 280 mg/m² oder 250 mg/m² vorgesehen. Bei Toxizitäten ist eine Dosisreduktion auf 280 mg/m², 250 mg/m² oder 225 mg/m² möglich (Details siehe Tabelle 4-13). Alle Dosierungen sind fachinformationskonform (37).

Docetaxel wird in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus intravenös verabreicht. Bei Toxizitäten ist eine Dosisreduktion auf 60 mg/m² oder 50 mg/m² möglich (Details siehe Tabelle 4-13). Die Dosierung entspricht der zugelassenen Dosierung im Prostatakarzinom und dem gebräuchlichen Einsatz von Docetaxel im Urothelkarzinoms im Rahmen einer zulassungsüberschreitenden Anwendung (38).

4.3.1.2.1.4 Endpunkte

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkte dargestellt:

Nutzenkategorie Mortalität

- *Gesamtüberleben*

Nutzenkategorie Morbidität

- *Progressionsfreies Überleben* (ergänzend dargestellt)
- *Gesamtansprechrage* (ergänzend dargestellt)
- *Dauer des Ansprechens* (ergänzend dargestellt)
- *EQ-5D VAS*
- *TUSD-3*
- *PGI-S*

Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- *FACT-BI*

Nutzenkategorie Verträglichkeit

- *Gesamtraten unerwünschte Ereignisse*
- *Detaildarstellung SOC und PT*
- *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*

4.3.1.2.1.5 Studiendauer und Behandlungsphasen

Die Kohorte 1 der Studie THOR umfasst eine Screening-Phase, eine ereignisgesteuerte Behandlungsphase und eine Follow-Up-Phase. Das Screening der Patienten erfolgt innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung. Die Behandlungsphase beginnt mit erster Verabreichung der Studienmedikation und endet 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation. Während der anschließenden Follow-Up-Phase werden die Patienten bis Studienende nachbeobachtet.

Die Kohorte 1 der Studie THOR begann am 6. August 2018 mit der Randomisierung des ersten Patienten. Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf die Daten des 1. Datenschnitt (Clinical Cut-Off (CCO): 15. Januar 2023, Datenbankschluss: 2. März 2023), welcher die 1. Interimsanalyse darstellte. Die mediane Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben für die ITT-Population beträgt 15,9 Monate. Aufgrund der im Rahmen der 1. Interimsanalyse bestätigten Überlegenheit von Erdafitinib empfahl das Independent Data Monitoring Committee (IDMC) die Studie zu stoppen und Patienten aus dem Kontrollarm eine Behandlung mit Erdafitinib zu ermöglichen. Die 1. Interimsanalyse wurde damit zur präspezifizierten primären und gleichzeitig finalen Analyse.

Mit Amendment 6 (20. Januar 2023) wurde eine Long-term-extension (LTE)-Phase in das Studienprotokoll aufgenommen. Patienten, welche zum Zeitpunkt der finalen Analyse noch Studienmedikation erhielten, konnten ihre Behandlung mit Erdafitinib in der LTE-Phase fortführen bzw. Patienten aus dem Kontrollarm erhielten die Möglichkeit in der LTE-Phase eine Behandlung mit Erdafitinib zu erhalten (Cross-over). Mit Übergang in die LTE-Phase wurde die Datensammlung in der klinischen Datenbank für den Patienten beendet. In der LTE-Phase wurden nur Daten zu schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Mit dem Ende der Dokumentation in der klinischen Datenbank gilt die Studie als abgeschlossen. Beendet ist die Studie erst, wenn der letzte Patient die letzte Dosis Studienmedikation erhalten hat. Da sich derzeit noch Patienten in der LTE-Phase befinden ist die Studie derzeit noch nicht beendet.

Die Dokumentation in der klinischen Datenbank wurde am 15. April. 2024 beendet, nachdem der letzte, sich noch unter Behandlung befindende Patient in die LTE-Phase übergegangen war. Die zwischen primärer bzw. finaler Analyse und Ende der Dokumentation verfügbar gewordenen Daten sind in einem zusätzlichen Studienbericht (CCO 15. April 2024, Datenbankschluss 7. Juni 2024) zusammengefasst.

Zum Zeitpunkt des CCO der 1. Interimsanalyse war die Rekrutierung in die Kohorte 1 der Studie THOR noch nicht abgeschlossen. Daher wurden zwischen CCO der 1. Interimsanalyse und der Information durch das IDMC, dass die 1. Interimsanalyse zur primären bzw. finalen

Analyse erklärt wird, noch zwölf weitere Patienten in die Studie eingeschlossen. Dies betrifft sieben Patienten im Interventionsarm und fünf Patienten im Kontrollarm, deren Daten im Studienbericht zum Ende der Dokumentation enthalten sind.

Alle in diesem Dossier vorgelegten Ergebnisse basieren auf der primären bzw. finalen Analyse (1. Datenschnitt) da diese die präspezifizierte Analyse darstellt. Die Ergebnisse der Analyse zum Ende der Dokumentation sind konsistent mit dem 1. Datenschnitt und können dem klinischen Studienbericht entnommen werden (39).

Die medianen Beobachtungsdauern der im vorliegenden Dossier dargestellten primären bzw. finalen Analyse je Endpunkt und Behandlungsarm sind in Tabelle 4-15 angegeben.

Tabelle 4-15: Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer (je Endpunkt) in der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Analysepopulation	Erdafitinib Median (Monate)	Chemotherapie Median (Monate)	Gesamt Median (Monate)
<i>Behandlungsdauer</i>	4,3	2,2	4,1
<i>Beobachtungsdauer</i>			
<i>Gesamtüberleben</i>	18,9	12,9	16,6
<i>PFS und Ansprechen</i>	14,0	13,9	13,9
<i>EQ-5D VAS</i>	5,6	2,8	4,9
<i>FACT-BI</i>	5,2	2,5	4,6
<i>PGI-S</i>	5,2	2,5	4,4
<i>Verträglichkeit</i>	5,2	3,1	5,1
Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions visuelle Analogskala, FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder, PFS: Progressionsfreies Überleben (progression free survival); PGI-S: Patient Global Impression of Severity Quelle: (2)			

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie THOR ist eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie mit 2 Kohorten. Die betrachtete Kohorte 1 wurde im Parallelgruppendesign durchgeführt. Die Randomisierungssequenz wird mittels einer computergenerierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird ein IWRS verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen in Kohorte 1 der Studie THOR sind nicht verblindet. Das offene Studiendesign wurde in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden aufgrund der unterschiedlichen Applikationsformen von Interventions- und Vergleichstherapie gewählt. Die tägliche orale Verabreichung von Erdafitinib einerseits sowie die intravenöse Infusion der Chemotherapie andererseits würde zur Verblindung eine nicht vertretbare Verabreichung von Placebo erfordern. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt auf Endpunktebene, da sich der potenzielle Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den verschiedenen Endpunkten unterscheidet.

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in den Studienregistern keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Kohorte 1 der Studie THOR transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Kohorte 1 der Studie THOR ist somit als niedrig anzusehen. Die Kohorte 1 der Studie THOR ist damit geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden.

Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	<i>Gesamtüberleben</i>	<i>PFS, Gesamtansprechrage, Dauer des Ansprechens, EQ-5D VAS, TUSD-3, PGI-S</i>	<i>FACT-BI</i>	<i>Unerwünschte Ereignisse</i>
THOR	ja	ja	ja	ja

Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions visuelle Analogskala; FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); TUSD-3: Urinary Bladder Cancer Symptoms Score

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle

Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
THOR	<p>Das <i>Gesamtüberleben</i> ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund.</p> <p><i>Analyse-Population</i></p> <p>Die Auswertungen werden in der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation durchgeführt.</p> <p><i>Zensierung</i></p> <p>Wenn der Überlebensstatus unbekannt ist, erfolgt die Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes.</p> <p><i>Auswertung</i></p> <p>Es werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die mediane Überlebenszeit mit korrespondierender Kaplan-Meier-Kurve wird mittels Kaplan-Meier Methode bestimmt. Zur Quantifizierung des Therapieeffektes wird das HR inklusive 95%-KI mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet. Der p-Wert wird mittels stratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.</p>
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie THOR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie mit 2 Kohorten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die dargestellte Kohorte 1 ist niedrig. Die Erhebung der Daten zum *Gesamtüberleben* erfolgt unverblindet. Der Eintritt des Todes kann als ein objektives Kriterium frei von Subjektivität beurteilt werden. Aus diesem Grund spielt die Nichtverblindung der Endpunkterheber für das *Gesamtüberleben* keine Rolle. Die Auswertung des Endpunktes *Gesamtüberleben* erfolgt innerhalb der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben* ist als niedrig einzuordnen. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Mortalität – Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie THOR

Studie	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	log-rank p-Wert ^d
THOR	68/121 (56,2%)	11,56 [10,12; 16,36]	33/51 (64,7%)	7,72 [3,58; 11,60]	0,63 [0,40; 0,98] p=0,0389	0,0373
a: ITT der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell d: berechnet mittels stratifiziertem log-rank Test Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population Quelle: (2)						

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben* im Behandlungsarm 68 Ereignisse (56,2%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (64,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 11,56 Monate im Behandlungsarm und 7,72 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,63 [0,40; 0,98]; p=0,0389).

Abbildung 4-3 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamtüberleben* für die Studie THOR.

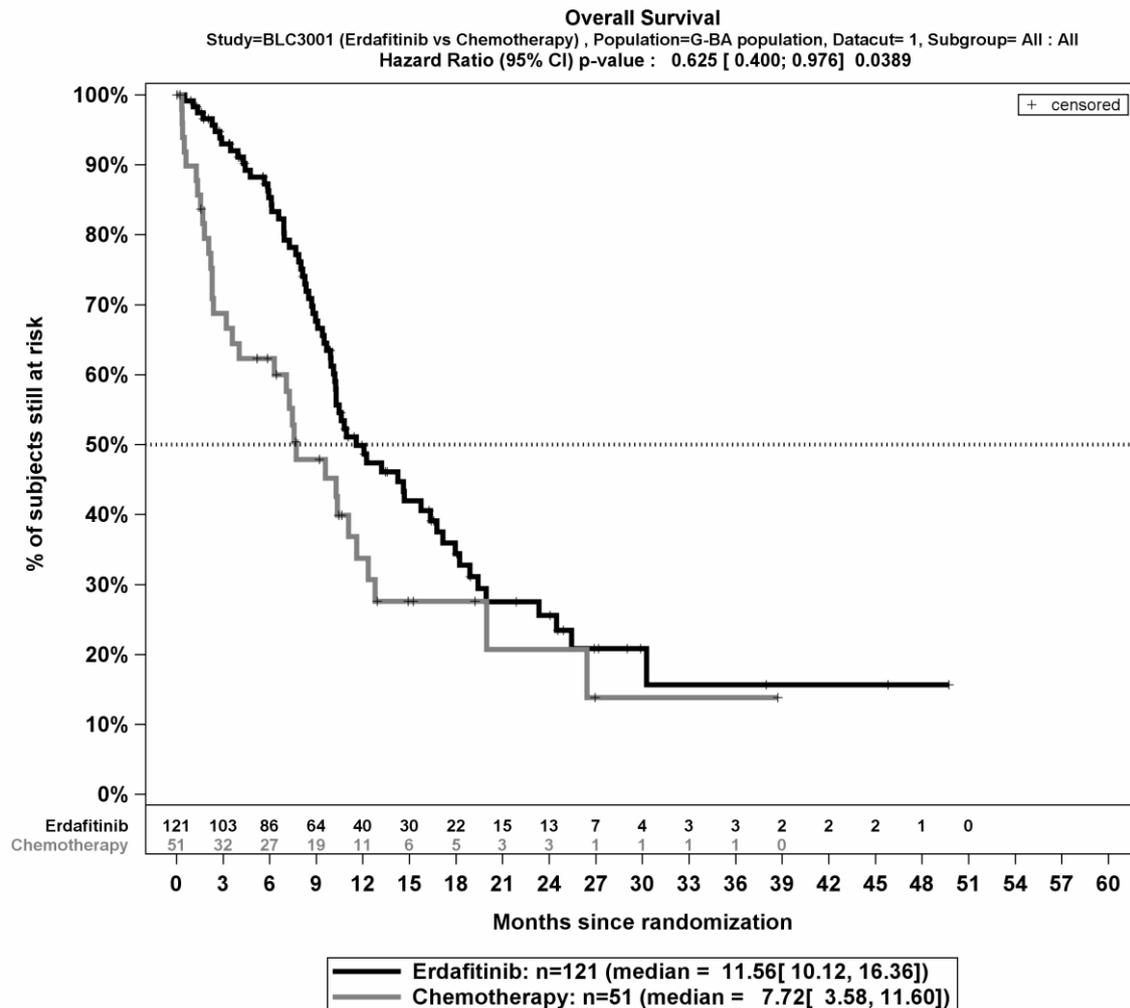


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, Studie THOR

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
THOR	<p>Das <i>progressionsfreie Überleben</i> wird in der Studie THOR definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Erkrankung (oder des Rückfalls von CR) oder bis zum Tod, je nachdem, was früher eintritt. Progression und Ansprechen werden anhand der RECIST-Kriterien (v1.1) (siehe Tabelle 4-3) durch den Studienarzt beurteilt.</p> <p><i>Analyse-Population</i></p> <p>Die Auswertungen werden in der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation durchgeführt.</p> <p><i>Zensierung</i></p> <p>Patienten, die weder verstorben sind noch eine Krankheitsprogression erfahren haben oder deren Progressions- oder Überlebensstatus unbekannt ist, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Erhebung zensiert. Patienten ohne Tumorbeurteilung nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><i>Auswertung</i></p> <p>Es werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die mediane Überlebenszeit mit korrespondierender Kaplan-Meier-Kurve wird mittels Kaplan-Meier Methode bestimmt. Zur Quantifizierung des Therapieeffektes wird das HR inklusive 95%-KI mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet. Der p-Wert wird mittels stratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.</p>
Abkürzungen: CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie THOR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie mit 2 Kohorten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die dargestellte Kohorte 1 ist niedrig. Das *Progressionsfreies Überleben* stellt einen kombinierten Endpunkt dar, welcher sich aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes zusammensetzt. Die Bewertung der Krankheitsprogression erfolgt dabei anhand der validierten RECIST-Kriterien (v1.1) durch den Studienarzt. Da somit von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nichtverblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben* ist insgesamt trotz der unverblindeten Erhebung als niedrig einzuordnen, da die Auswertung anhand validierter RECIST-Kriterien (v1.1) erfolgt bzw. Tod keiner Verblindung bedarf. Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Morbidität – *Progressionsfreies Überleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie THOR

Studie	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	log-rank p-Wert ^d
THOR	88/121 (72,7%)	5,55 [4,30; 5,68]	38/51 (74,5%)	2,86 [1,64; 5,78]	0,72 [0,48; 1,09] p=0,1220	0,1168
a: ITT der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell d: berechnet mittels stratifiziertem log-rank Test Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population Quelle: (2)						

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben* im Behandlungsarm 88 Ereignisse (72,7%) und im Kontrollarm 38 Ereignisse (74,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,5 Monate im Behandlungsarm und 2,86 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,48; 1,09]; p=0,1220).

Abbildung 4-4 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* für die Studie THOR.

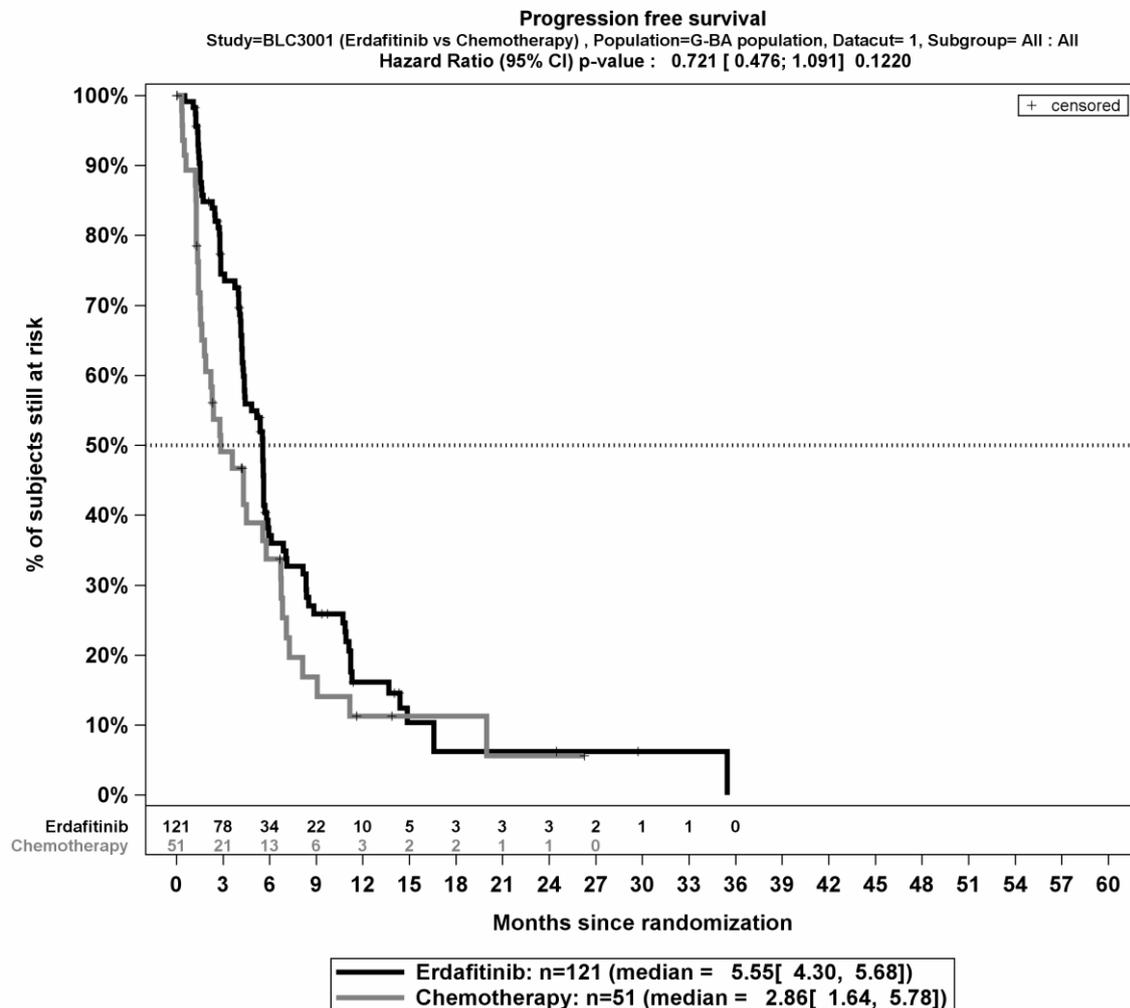


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben*, Studie THOR

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Gesamtansprechrates – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Gesamtansprechrates

Studie	Operationalisierung
THOR	<p>Die <i>Gesamtansprechrates</i> wird definiert als der Anteil der Patienten, die eine CR oder eine PR erreichen. Progression und Ansprechen werden anhand der RECIST-Kriterien (v1.1) (siehe Tabelle 4-3) durch den Studienarzt beurteilt.</p> <p><i>Analyse-Population</i></p> <p>Die Auswertungen werden in der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation durchgeführt.</p> <p><i>Zensierung</i></p> <p>Nicht zutreffend, da der Endpunkt dichotom ausgewertet wird.</p> <p><i>Auswertung</i></p> <p>Zur Quantifizierung des Therapieeffektes werden das OR, das RR und die RD jeweils inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.</p>
<p>Abkürzungen: CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); ITT: Intention To Treat; OR: Odds Ratio; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtansprechrates in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie THOR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie mit 2 Kohorten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die dargestellte Kohorte 1 ist niedrig. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt dabei anhand der validierten RECIST-Kriterien (v1.1) durch den Studienarzt. Da somit von einem

objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nichtverblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtansprechrates* ist trotz der unverblindeten Erhebung als niedrig einzuordnen, weil die Auswertung anhand validierter RECIST-Kriterien v1.1 erfolgt. Der Endpunkt *Gesamtansprechrates* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Morbidität - *Gesamtansprechrates* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie THOR

Studie	Erdaftinib	Chemotherapie	Erdaftinib vs. Chemotherapie		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
THOR	52/121 (43,0%)	8/51 (15,7%)	3,32 [1,46; 7,57] p=0,0024	2,41 [1,26; 4,61] p=0,0077	24,50% [9,80%; 39,10%] p=0,0010

a: ITT der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation
b: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test
Abkürzungen: ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko
Quelle: (2)

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtansprechrates* im Behandlungsarm 52 Ereignisse (43,0%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (15,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,32 [1,46; 7,57]; p=0,0024), das Relative Risiko (RR=2,41 [1,26; 4,61]; p=0,0077) und die Risikodifferenz (RD=24,50% [9,80%; 39,10%]; p=0,0010) signifikante Unterschiede.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4 Morbidität – Dauer des Ansprechens – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von *Dauer des Ansprechens*

Studie	Operationalisierung
THOR	<p>Die <i>Dauer des Ansprechens</i> ist definiert als die Zeit zwischen der ersten Dokumentation eines CR oder PR und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Anzeichen einer Krankheitsprogression bzw. eines Rückfalls für Patienten mit CR oder des Todes. Progression und Ansprechen werden anhand der RECIST-Kriterien (v1.1) (siehe Tabelle 4-3) durch den Studienarzt beurteilt.</p> <p><i>Analyse-Population</i></p> <p>Die Auswertungen werden in der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation durchgeführt.</p> <p><i>Zensierung</i></p> <p>Patienten, die weder verstorben sind noch eine Krankheitsprogression erfahren haben oder deren Progressions- oder Überlebensstatus unbekannt ist, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Erhebung zensiert. Patienten ohne Tumorbeurteilung nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><i>Auswertung</i></p> <p>Es werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die mediane Überlebenszeit mit korrespondierender Kaplan-Meier-Kurve wird mittels Kaplan-Meier Methode bestimmt. Zur Quantifizierung des Therapieeffektes wird das HR inklusive 95%-KI mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet. Der p-Wert wird mittels stratifiziertem Log-Rank-Test berechnet.</p>
Abkürzungen: CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Dauer des Ansprechens* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie THOR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie mit 2 Kohorten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die dargestellte Kohorte 1 ist niedrig. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt dabei anhand der validierten RECIST-Kriterien (v1.1) durch den Studienarzt. Da somit von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nichtverblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Die Auswertung erfolgt innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation. Die Abweichungen von der ITT-Population übersteigen in beiden Studienarmen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5%. Daher wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* in der Studie THOR nicht adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* ist aufgrund der Abweichung vom ITT-Prinzip als hoch einzuordnen. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Morbidität - *Dauer des Ansprechens* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie THOR

Studie	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	log-rank p-Wert ^d
THOR	35/52 (67,3%)	5,42 [4,14; 8,28]	6/8 (75,0%)	5,60 [0,95; NA]	0,99 [0,40; 2,47] p=0,9805	0,9802
a: ITT der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell d: berechnet mittels stratifiziertem log-rank Test Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population Quelle: (2)						

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* im Behandlungsarm 35 Ereignisse (67,3%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (75,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,42 Monate im Behandlungsarm und 5,60 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,40; 2,47]; p=0,9805).

Abbildung 4-5 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* für die Studie THOR.

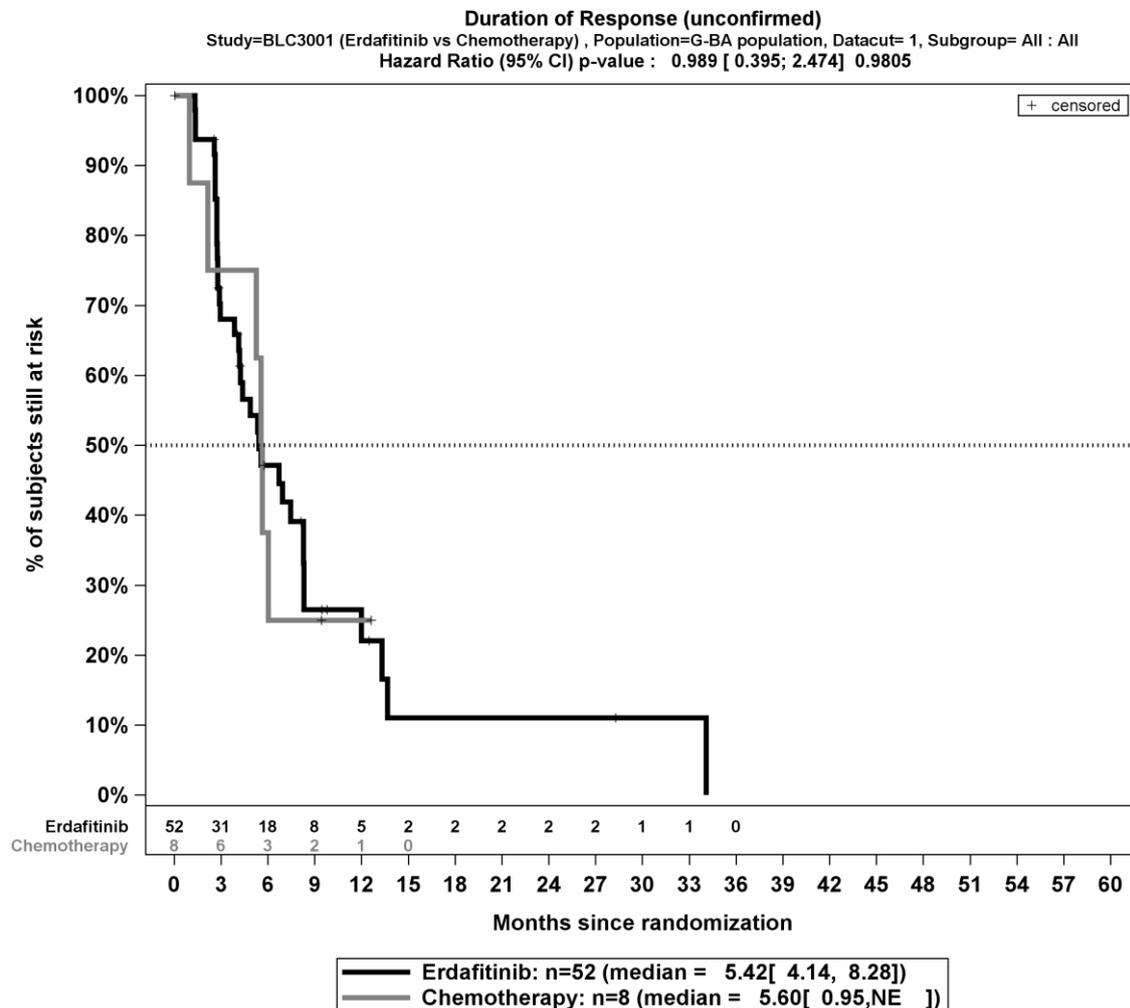


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens*, Studie THOR

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.5 Morbidität – EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
THOR	<p>Der EQ-5D ist ein generischer patientenberichteter Fragebogen zur indikationsunabhängigen Messung des Gesundheitszustandes. Das Instrument setzt sich aus 2 Komponenten zusammen. Die erste Komponente, ein deskriptiver Teil, setzt sich aus 5 Dimensionen mit je 3 oder 5 Antwortmöglichkeiten (EuroQoL 5 Dimensions 3 or 5 Levels; EQ-5D-3L oder EQ-5D-5L) zu verschiedenen Aspekten zur Beurteilung der Lebensqualität zusammen (Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/Unbehagen und Angst/Niedergeschlagenheit). Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Die zweite Komponente stellt eine visuelle Analogskala (VAS) dar, auf derer der eigene Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 Punkten (schlechtester vollstellobarer Gesundheitszustand) bis 100 Punkten (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) eingeschätzt wird (13). Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich Ergebnisse zur EQ-5D VAS dargestellt.</p> <p>Die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie wird operationalisiert als Veränderung im EQ-5D VAS Score im Vergleich zu Baseline. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Als Schwellenwert werden gemäß Vorgabe der Modulvorlage 15% der Skalenspannweite (15 Punkte) gewählt. Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung.</p> <p><i>Analyse-Population</i></p> <p>Die Auswertungen werden in der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation durchgeführt.</p> <p><i>Zensierung</i></p> <p>Sofern im Rahmen von zeitadjustierten Responderanalysen das jeweilige Responsekriterium nicht vor der letzten verfügbaren Erhebung erfüllt ist, erfolgt die Zensierung zu diesem Zeitpunkt. Die Analyse schließt Erhebungen unabhängig von Folgetherapien ein.</p> <p><i>Auswertung</i></p> <p>Es werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die mediane Zeit bis zum Ereignis mit korrespondierender Kaplan-Meier-Kurve wird mittels Kaplan-Meier Methode bestimmt. Zur Quantifizierung des Therapieeffektes wird das HR inklusive 95%-KI und p-Wert mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet. Zusätzlich erfolgt die Auswertung als dichotomer Endpunkt unter Darstellung der Effektmaße OR, RR und RD jeweils inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p>
Abkürzungen: EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat, KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala	

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *EQ-5D VAS* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie THOR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie mit 2 Kohorten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die dargestellte Kohorte 1 ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt *EQ-5D VAS* sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Um die Aussagekraft des Endpunktes *EQ-5D VAS* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes *EQ-5D-5L* auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten in der ITT-Population abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten. Tabelle 4-32 stellt die Rücklaufquoten für das Instrument *EQ-5D-5L* dar.

Tabelle 4-32: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L nach Erhebungszeitpunkt, Studie THOR

THOR				
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung			
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	121	111 (91,7%)	51	40 (78,4%)
Zyklus 1 Tag 14	121	95 (78,5%)	48	23 (47,9%)
Zyklus 2 Tag 1	118	102 (86,4%)	44	29 (65,9%)
Zyklus 3 Tag 1	117	90 (76,9%)	41	22 (53,7%)
Zyklus 4 Tag 1	115	85 (73,9%)	36	21 (58,3%)
Zyklus 5 Tag 1	113	75 (66,4%)	35	15 (42,9%)
Zyklus 6 Tag 1	111	66 (59,5%)	33	17 (51,5%)
Zyklus 7 Tag 1	108	63 (58,3%)	33	14 (42,4%)
Zyklus 8 Tag 1	108	50 (46,3%)	33	11 (33,3%)
Zyklus 9 Tag 1	103	48 (46,6%)	33	9 (27,3%)
Zyklus 10 Tag 1	102	35 (34,3%)	32	6 (18,8%)
Zyklus 11 Tag 1	98	34 (34,7%)	28	6 (21,4%)
Zyklus 12 Tag 1	93	32 (34,4%)	27	4 (14,8%)
Zyklus 13 Tag 1	88	29 (33,0%)	27	4 (14,8%)
Zyklus 14 Tag 1	85	24 (28,2%)	26	3 (11,5%)
Zyklus 15 Tag 1	77	25 (32,5%)	25	2 (8,0%)
Zyklus 16 Tag 1	73	23 (31,5%)	24	3 (12,5%)
Zyklus 17 Tag 1	72	19 (26,4%)	22	3 (13,6%)
Zyklus 18 Tag 1	70	17 (24,3%)	21	2 (9,5%)
Zyklus 19 Tag 1	70	16 (22,9%)	20	2 (10,0%)
Zyklus 20 Tag 1	69	16 (23,2%)	20	1 (5,0%)
Zyklus 21 Tag 1	68	15 (22,1%)	20	2 (10,0%)
Zyklus 22 Tag 1	66	11 (16,7%)	20	1 (5,0%)
Zyklus 23 Tag 1	65	10 (15,4%)	20	2 (10,0%)
Zyklus 24 Tag 1	64	12 (18,8%)	20	1 (5,0%)
Zyklus 25 Tag 1	62	10 (16,1%)	20	1 (5,0%)
Zyklus 26 Tag 1	62	9 (14,5%)	20	0 (0,0%)
Zyklus 27 Tag 1	60	8 (13,3%)	20	1 (5,0%)
Zyklus 28 Tag 1	59	6 (10,2%)	20	1 (5,0%)

THOR				
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung			
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Zyklus 29 Tag 1	57	4 (7,0%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 30 Tag 1	57	4 (7,0%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 31 Tag 1	57	4 (7,0%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 32 Tag 1	57	4 (7,0%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 33 Tag 1	57	4 (7,0%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 34 Tag 1	56	4 (7,1%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 35 Tag 1	56	3 (5,4%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 36 Tag 1	55	3 (5,5%)	19	0 (0,0%)
Zyklus 37 Tag 1	54	3 (5,6%)	19	0 (0,0%)
Zyklus 38 Tag 1	54	3 (5,6%)	19	0 (0,0%)
Zyklus 39 Tag 1	54	3 (5,6%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 40 Tag 1	54	2 (3,7%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 41 Tag 1	54	2 (3,7%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 42 Tag 1	54	2 (3,7%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 43 Tag 1	54	2 (3,7%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 44 Tag 1	53	2 (3,8%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 45 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 46 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 47 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 48 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 49 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 50 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 51 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 52 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 53 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 54 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 55 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 56 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Behandlungsende	120	48 (40,0%)	44	18 (40,9%)
Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse				

Zur Berechnung der Rücklaufquote, wird die Anzahl der erwarteten Fragebögen ermittelt. Hierbei handelt es sich um die Gesamtpopulation abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Patienten. Zu Baseline zeigen sich in beiden Studienarmen ausreichende Rücklaufquoten (91,7% im Erdafitinib-Arm und 78,4% im Chemotherapie-Arm). Die Rücklaufquoten in den Folgeerhebungen liegen zum Teil unter 60%. Zum Behandlungsende wurde in beiden Armen eine Rücklaufquote von ungefähr 40% beobachtet.

Die Rücklaufquoten sind im gesamten Verlauf im Chemotherapie-Arm niedriger als im Erdafitinib-Arm. Dies spiegelt sich gleichermaßen in der medianen Beobachtungszeit wider (Erdafitinib: 5,5 Monate, Chemotherapie: 2,8 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EQ-5D VAS* ist insgesamt aufgrund der fehlenden Verblindung und den beobachteten Rücklaufquoten als hoch einzuordnen. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

In Tabelle 4-33 und Abbildung 4-6 sind die Verlaufswerte für den *Endpunkt EQ-5D VAS* – für die Studie THOR dargestellt.

Tabelle 4-33: Verlaufswerte für den Endpunkt *EQ-5D VAS* – Studie THOR

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Baseline	111	66,44 (20,10)	40	65,30 (20,78)
Zyklus 1 Tag 14	95	69,12 (15,55)	23	66,52 (20,54)
Zyklus 2 Tag 1	102	69,01 (17,77)	29	66,24 (18,26)
Zyklus 3 Tag 1	90	69,20 (18,20)	22	68,77 (21,57)
Zyklus 4 Tag 1	85	68,87 (17,16)	21	67,29 (19,60)
Zyklus 5 Tag 1	75	67,97 (15,97)	15	73,20 (19,37)
Zyklus 6 Tag 1	66	69,03 (16,26)	17	72,65 (21,10)
Zyklus 7 Tag 1	63	69,08 (16,70)	14	67,86 (21,14)
Zyklus 8 Tag 1	50	70,66 (18,55)	11	70,91 (24,30)
Zyklus 9 Tag 1	48	68,63 (14,68)	9	70,67 (20,61)
Zyklus 10 Tag 1	35	73,20 (13,95)	6	69,33 (26,87)
Zyklus 11 Tag 1	34	71,21 (13,73)	6	69,00 (26,51)
Zyklus 12 Tag 1	32	74,66 (13,65)	4	60,75 (27,49)
Zyklus 13 Tag 1	29	69,48 (17,22)	4	62,25 (25,83)
Zyklus 14 Tag 1	24	71,42 (17,24)	3	60,00 (27,88)

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Zyklus 15 Tag 1	25	73,48 (14,56)	2	53,50 (33,23)
Zyklus 16 Tag 1	23	71,26 (14,03)	3	64,33 (28,11)
Zyklus 17 Tag 1	19	72,90 (16,18)	3	61,67 (25,74)
Zyklus 18 Tag 1	17	73,41 (15,95)	2	56,50 (33,23)
Zyklus 19 Tag 1	16	76,63 (14,36)	2	52,50 (38,89)
Zyklus 20 Tag 1	16	74,69 (15,53)	1	27,00 (0,00)
Zyklus 21 Tag 1	15	73,67 (15,32)	2	49,50 (34,65)
Zyklus 22 Tag 1	11	72,36 (16,48)	1	30,00 (0,00)
Zyklus 23 Tag 1	10	72,00 (17,00)	2	54,50 (34,65)
Zyklus 24 Tag 1	12	73,67 (18,94)	1	82,00 (0,00)
Zyklus 25 Tag 1	10	71,60 (18,27)	1	84,00 (0,00)
Zyklus 26 Tag 1	9	70,22 (15,47)	-	-
Zyklus 27 Tag 1	8	71,63 (21,25)	1	86,00 (0,00)
Zyklus 28 Tag 1	6	66,83 (15,64)	1	80,00 (0,00)
Zyklus 29 Tag 1	4	61,00 (13,19)	1	78,00 (0,00)
Zyklus 30 Tag 1	4	61,75 (13,38)	1	81,00 (0,00)
Zyklus 31 Tag 1	4	61,25 (12,92)	1	76,00 (0,00)
Zyklus 32 Tag 1	4	59,00 (9,63)	1	80,00 (0,00)
Zyklus 33 Tag 1	4	59,00 (12,03)	1	76,00 (0,00)
Zyklus 34 Tag 1	4	59,25 (14,86)	1	87,00 (0,00)
Zyklus 35 Tag 1	3	59,33 (17,93)	1	77,00 (0,00)
Zyklus 36 Tag 1	3	58,33 (18,82)	-	-
Zyklus 37 Tag 1	3	60,33 (17,10)	-	-
Zyklus 38 Tag 1	3	57,67 (16,74)	-	-
Zyklus 39 Tag 1	3	58,33 (12,34)	-	-
Zyklus 40 Tag 1	2	60,00 (15,56)	-	-
Zyklus 41 Tag 1	2	64,00 (16,97)	-	-
Zyklus 42 Tag 1	2	62,50 (12,02)	-	-
Zyklus 43 Tag 1	2	65,00 (15,56)	-	-
Zyklus 44 Tag 1	2	61,50 (12,02)	-	-
Zyklus 45 Tag 1	1	76,00 (0,00)	-	-
Zyklus 46 Tag 1	1	80,00 (0,00)	-	-
Zyklus 47 Tag 1	1	78,00 (0,00)	-	-
Zyklus 48 Tag 1	1	76,00 (0,00)	-	-

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Zyklus 49 Tag 1	1	75,00 (0,00)	-	-
Zyklus 50 Tag 1	1	81,00 (0,00)	-	-
Zyklus 51 Tag 1	1	80,00 (0,00)	-	-
Zyklus 52 Tag 1	1	71,00 (0,00)	-	-
Zyklus 53 Tag 1	1	81,00 (0,00)	-	-
Zyklus 54 Tag 1	1	73,00 (0,00)	-	-
Zyklus 55 Tag 1	1	78,00 (0,00)	-	-
Zyklus 56 Tag 1	1	80,00 (0,00)	-	-
Behandlungsende	48	61,42 (21,39)	18	66,56 (17,75)
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)				

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

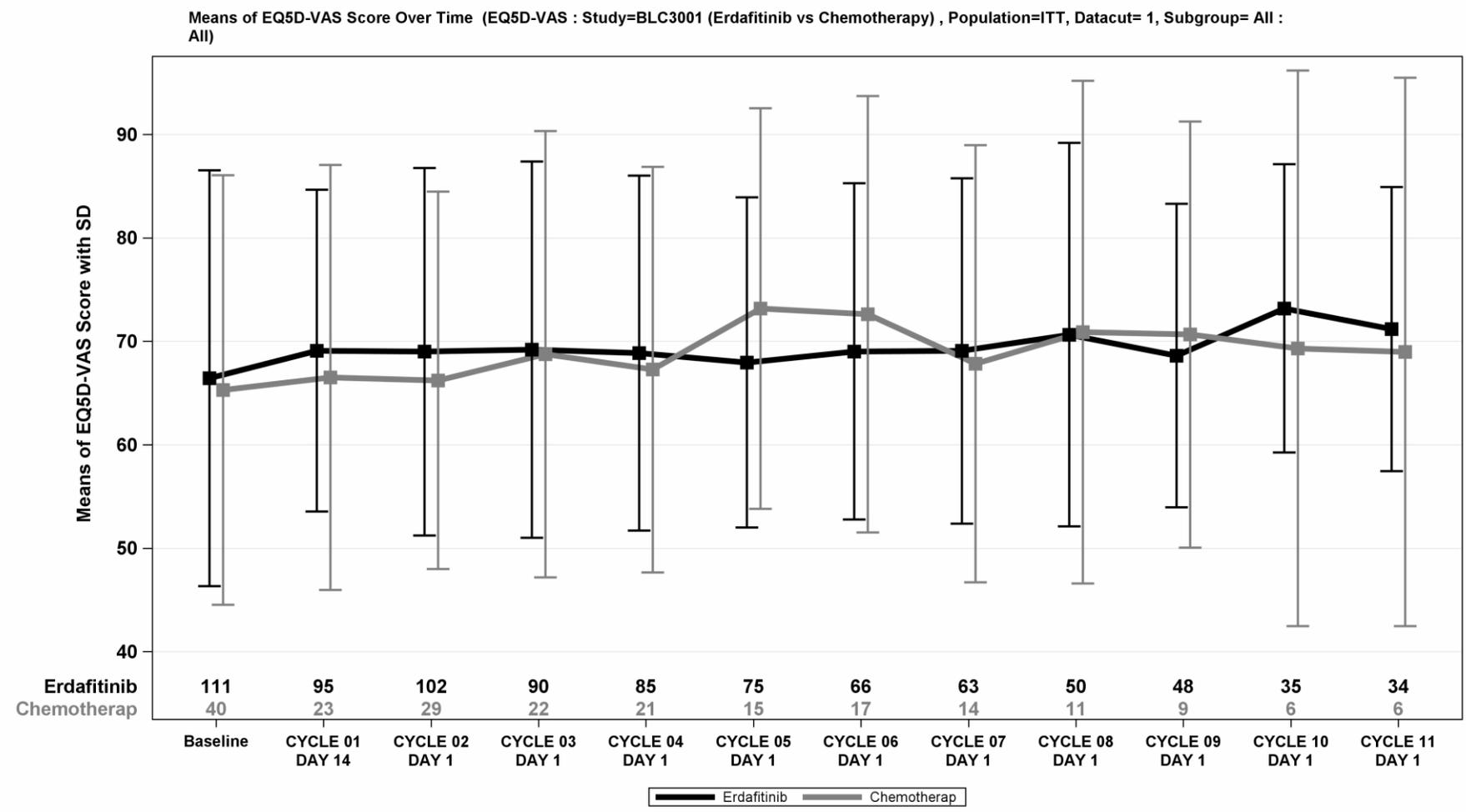


Abbildung 4-6: Verlaufswerte für den Endpunkt EQ-5D VAS – Studie THOR

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

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Morbidität – EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie THOR

Studie	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte								
THOR	36/121 (29,8%)	NA [15,90; NA]	13/51 (25,5%)	7,36 [2,14; NA]	1,35 [0,64; 2,85] p=0,4282	1,23 [0,73; 2,08] p=0,4282	6,30% [-9,10%; 21,80%] p=0,4232	0,86 [0,44; 1,68] p=0,6575
Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte								
THOR	49/121 (40,5%)	7,72 [4,93; 14,98]	13/51 (25,5%)	6,74 [4,17; NA]	1,71 [0,79; 3,72] p=0,1763	1,40 [0,85; 2,31] p=0,1880	10,70% [-4,20%; 25,60%] p=0,1598	0,96 [0,51; 1,81] p=0,9022
a: Analyse-Population: ITT der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (2)								

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 36 Ereignisse (29,8%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (25,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 7,36 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,44; 1,68]; p=0,6575).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte* im Behandlungsarm 49 Ereignisse (40,5%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (25,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,72 Monate im Behandlungsarm und 6,74 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,51; 1,81]; p=0,9022).

Die Abbildung 4-7 und Abbildung 4-8 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte zum *EQ-5D VAS* für die Studie THOR.

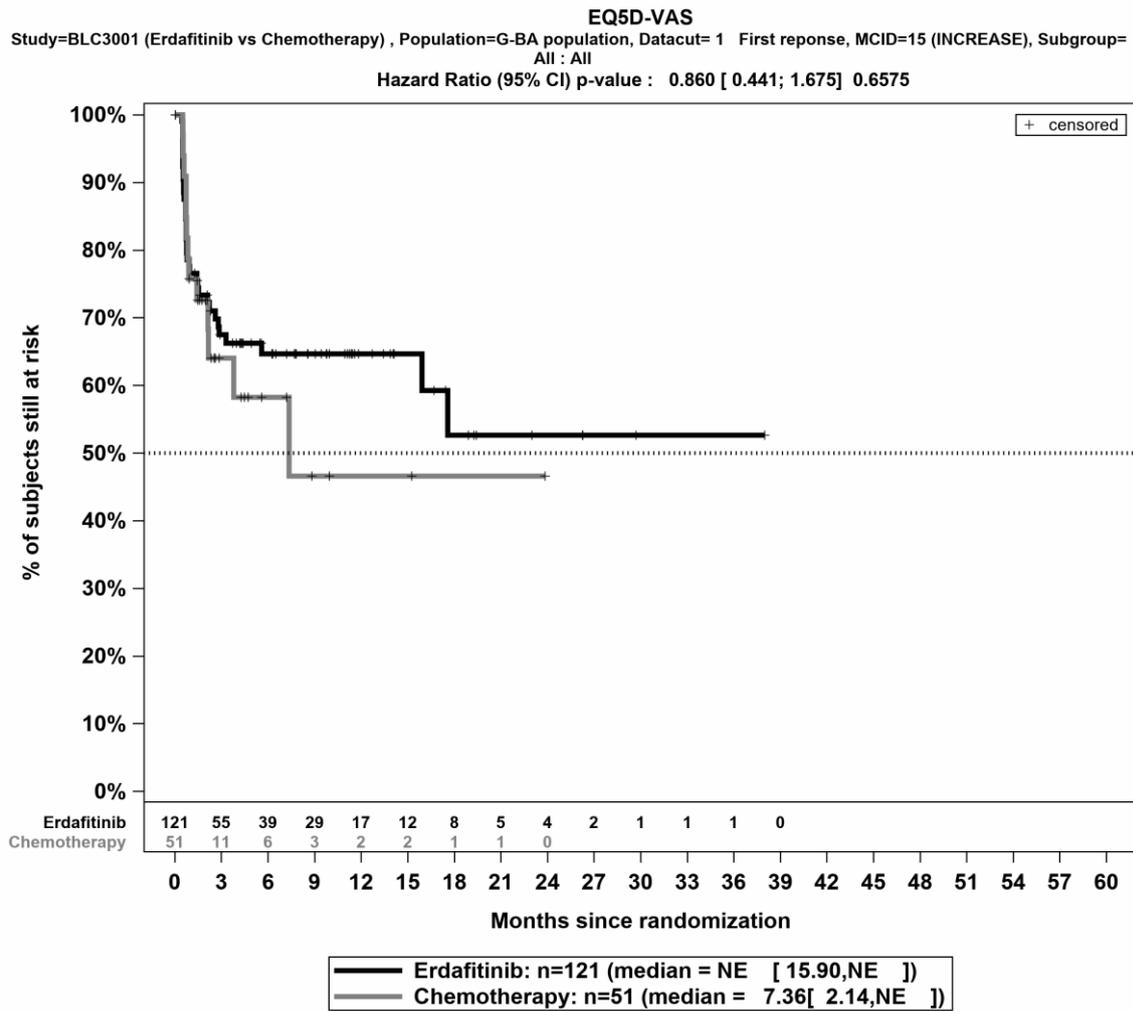


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Studie THOR

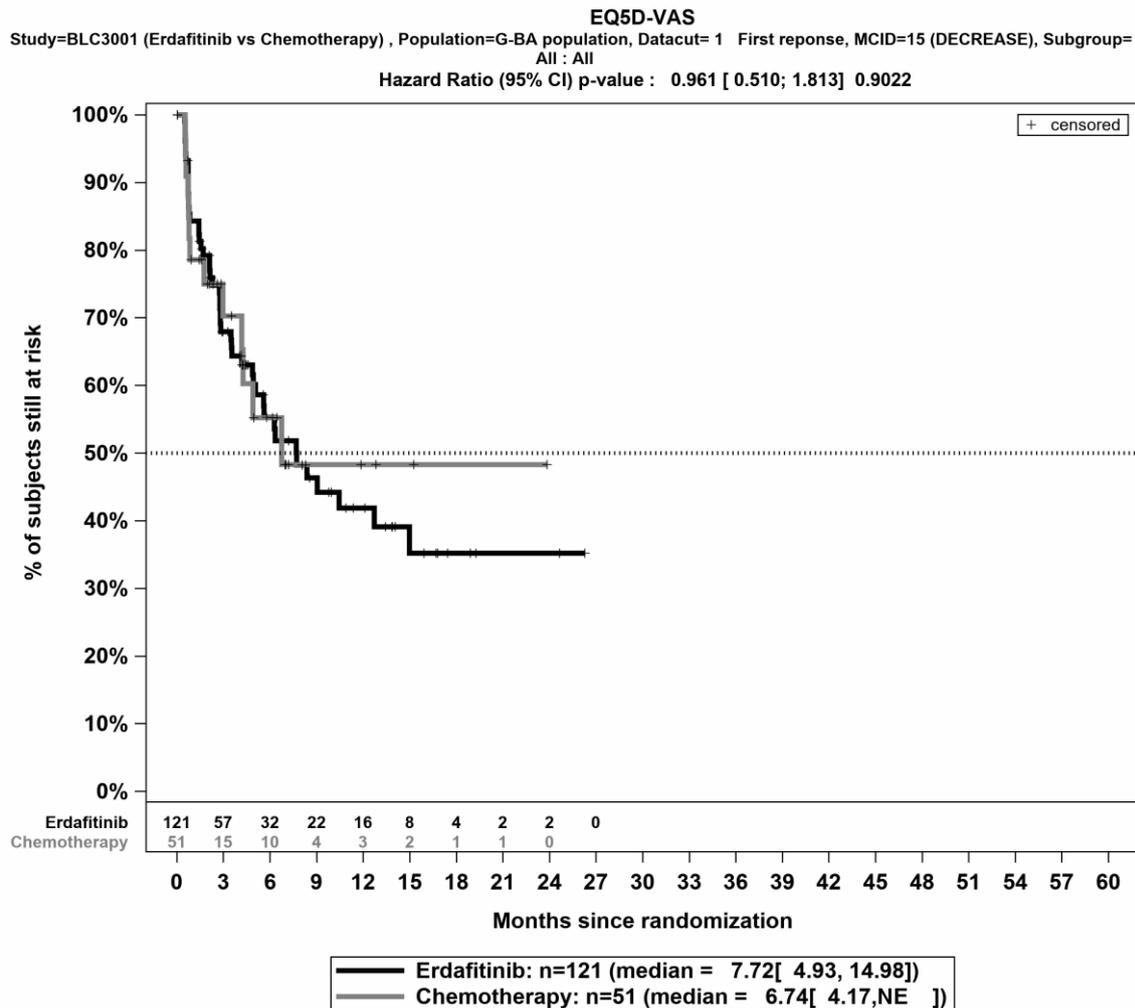


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Studie THOR

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.6 Morbidität – PGI-S – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von PGI-S

Studie	Operationalisierung
THOR	<p>Der PGI-S ist ein patientenberichtetes, generisches Instrument, das krankheitsübergreifend zur Beurteilung der Schwere einer bestimmten Erkrankung eingesetzt wird. Anhand eines Items wird auf einer Likert-Skala mit 5 Antwortmöglichkeiten der Schweregrad der Blasenkarzinom-Symptomatik durch den Patienten erfasst (0 Punkte: „Keine“, 1 Punkt: „Mild“, 2 Punkte: „Moderat“, 3 Punkte: „Schwer“, 4 Punkte: „Sehr schwer“) (20). Ein höherer Score reflektiert einen schlechteren Gesundheitsstatus.</p> <p>Die Veränderung der Krankheitsschwere unter Therapie wird operationalisiert als Veränderung im PGI-S im Vergleich zu Baseline. Eine klinisch bedeutsame Veränderung wird durch Responderanalysen dargestellt. Als Schwellenwert wird 1 Punkt gewählt. Dies entspricht der bestmöglichen Annäherung an den gemäß Modulvorlage vorgesehenen Schwellenwert von 15%, exakt für das Instrument PGI-S wäre es 0,6 Punkte, gerundet 1 Punkt. Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung.</p> <p><i>Analyse-Population</i></p> <p>Die Auswertungen werden in der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation durchgeführt.</p> <p><i>Zensierung</i></p> <p>Sofern im Rahmen von zeitadjustierten Responderanalysen das jeweilige Responsekriterium nicht vor der letzten verfügbaren Erhebung erfüllt ist, erfolgt die Zensierung zu diesem Zeitpunkt. Die Analyse schließt Erhebungen unabhängig von Folgetherapien ein.</p> <p><i>Auswertung</i></p> <p>Es werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die mediane Zeit bis zum Ereignis mit korrespondierender Kaplan-Meier-Kurve wird mittels Kaplan-Meier Methode bestimmt. Zur Quantifizierung des Therapieeffektes wird das HR inklusive 95%-KI und p-Wert mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet. Zusätzlich erfolgt die Auswertung als dichotomer Endpunkt unter Darstellung der Effektmaße OR, RR und RD jeweils inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p>
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat, KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *PGI-S* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie THOR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie mit 2 Kohorten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die dargestellte Kohorte 1 ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt *PGI-S* sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Um die Aussagekraft des Endpunktes *PGI-S* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes *PGI-S* auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten in der ITT-Population abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten. Tabelle 4-37 stellt die Rücklaufquoten für das Instrument *PGI-S* dar.

Tabelle 4-37: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments PGI-S nach Erhebungszeitpunkt, Studie THOR

THOR				
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung			
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	121	111 (91,7%)	51	40 (78,4%)
Zyklus 1 Tag 14	121	95 (78,5%)	48	23 (47,9%)
Zyklus 2 Tag 1	118	103 (87,3%)	44	29 (65,9%)
Zyklus 3 Tag 1	117	91 (77,8%)	41	22 (53,7%)
Zyklus 4 Tag 1	115	86 (74,8%)	36	21 (58,3%)
Zyklus 5 Tag 1	113	75 (66,4%)	35	15 (42,9%)
Zyklus 6 Tag 1	111	66 (59,5%)	33	17 (51,5%)
Zyklus 7 Tag 1	108	63 (58,3%)	33	14 (42,4%)
Zyklus 8 Tag 1	108	50 (46,3%)	33	11 (33,3%)
Zyklus 9 Tag 1	103	48 (46,6%)	33	9 (27,3%)
Zyklus 10 Tag 1	102	35 (34,3%)	32	6 (18,8%)
Zyklus 11 Tag 1	98	34 (34,7%)	28	6 (21,4%)
Zyklus 12 Tag 1	93	32 (34,4%)	27	4 (14,8%)
Zyklus 13 Tag 1	88	29 (33,0%)	27	4 (14,8%)
Zyklus 14 Tag 1	85	24 (28,2%)	26	3 (11,5%)
Zyklus 15 Tag 1	77	25 (32,5%)	25	2 (8,0%)
Zyklus 16 Tag 1	73	24 (32,9%)	24	3 (12,5%)
Zyklus 17 Tag 1	72	19 (26,4%)	22	3 (13,6%)
Zyklus 18 Tag 1	70	17 (24,3%)	21	2 (9,5%)
Zyklus 19 Tag 1	70	16 (22,9%)	20	2 (10,0%)
Zyklus 20 Tag 1	69	16 (23,2%)	20	1 (5,0%)
Zyklus 21 Tag 1	68	15 (22,1%)	20	2 (10,0%)
Zyklus 22 Tag 1	66	11 (16,7%)	20	1 (5,0%)
Zyklus 23 Tag 1	65	10 (15,4%)	20	2 (10,0%)
Zyklus 24 Tag 1	64	12 (18,8%)	20	1 (5,0%)
Zyklus 25 Tag 1	62	10 (16,1%)	20	1 (5,0%)
Zyklus 26 Tag 1	62	9 (14,5%)	20	0 (0,0%)
Zyklus 27 Tag 1	60	8 (13,3%)	20	1 (5,0%)
Zyklus 28 Tag 1	59	6 (10,2%)	20	1 (5,0%)

THOR				
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung			
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Zyklus 29 Tag 1	57	4 (7,0%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 30 Tag 1	57	4 (7,0%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 31 Tag 1	57	4 (7,0%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 32 Tag 1	57	4 (7,0%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 33 Tag 1	57	4 (7,0%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 34 Tag 1	56	4 (7,1%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 35 Tag 1	56	3 (5,4%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 36 Tag 1	55	3 (5,5%)	19	0 (0,0%)
Zyklus 37 Tag 1	54	3 (5,6%)	19	0 (0,0%)
Zyklus 38 Tag 1	54	3 (5,6%)	19	0 (0,0%)
Zyklus 39 Tag 1	54	3 (5,6%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 40 Tag 1	54	2 (3,7%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 41 Tag 1	54	2 (3,7%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 42 Tag 1	54	2 (3,7%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 43 Tag 1	54	2 (3,7%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 44 Tag 1	53	2 (3,8%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 45 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 46 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 47 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 48 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 49 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 50 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 51 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 52 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 53 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 54 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 55 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 56 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Behandlungsende	120	48 (40,0%)	44	18 (40,9%)
Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse				

Zur Berechnung der Rücklaufquote, wird die Anzahl der erwarteten Fragebögen ermittelt. Hierbei handelt es sich um die Gesamtpopulation abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Patienten. Zu Baseline zeigen sich in beiden Studienarmen ausreichende Rücklaufquoten (91,7% im Erdafitinib-Arm und 78,4% im Chemotherapie-Arm). Die Rücklaufquoten in den Folgerhebungen liegen zum Teil unter 60%. Zum Behandlungsende wurde in beiden Armen eine Rücklaufquote von ungefähr 40% beobachtet.

Die Rücklaufquoten sind im gesamten Verlauf im Chemotherapie-Arm niedriger als im Erdafitinib-Arm. Dies spiegelt sich gleichermaßen in der medianen Beobachtungszeit wider (Erdafitinib: 5,2 Monate, Chemotherapie: 2,5 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PGI-S* ist insgesamt aufgrund der fehlenden Verblindung und den beobachteten Rücklaufquoten als hoch einzuordnen. Der Endpunkt *PGI-S* ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

In Tabelle 4-38 und Abbildung 4-9 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S* – für die Studie THOR dargestellt.

Tabelle 4-38: Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S* – Studie THOR

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Baseline	111	2,62 (1,05)	40	2,48 (1,09)
Zyklus 1 Tag 14	95	2,27 (1,03)	23	2,39 (0,94)
Zyklus 2 Tag 1	103	2,45 (1,01)	29	2,45 (0,87)
Zyklus 3 Tag 1	91	2,41 (0,98)	22	2,05 (1,05)
Zyklus 4 Tag 1	86	2,31 (1,00)	21	2,52 (0,87)
Zyklus 5 Tag 1	75	2,13 (0,94)	15	2,13 (1,06)
Zyklus 6 Tag 1	66	2,29 (0,87)	17	2,12 (0,93)
Zyklus 7 Tag 1	63	2,13 (0,89)	14	2,14 (1,03)
Zyklus 8 Tag 1	50	2,26 (0,94)	11	2,00 (1,00)
Zyklus 9 Tag 1	48	2,08 (0,90)	9	2,11 (1,27)
Zyklus 10 Tag 1	35	2,06 (0,84)	6	2,33 (0,82)
Zyklus 11 Tag 1	34	2,06 (0,92)	6	2,17 (0,41)
Zyklus 12 Tag 1	32	2,19 (0,90)	4	2,25 (0,50)
Zyklus 13 Tag 1	29	1,90 (0,72)	4	2,00 (0,00)
Zyklus 14 Tag 1	24	1,96 (0,81)	3	1,67 (0,58)

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Zyklus 15 Tag 1	25	2,08 (0,81)	2	2,00 (0,00)
Zyklus 16 Tag 1	24	2,00 (0,72)	3	2,00 (1,00)
Zyklus 17 Tag 1	19	1,84 (0,69)	3	2,33 (0,58)
Zyklus 18 Tag 1	17	1,88 (0,78)	2	2,50 (0,71)
Zyklus 19 Tag 1	16	1,56 (0,63)	2	1,50 (0,71)
Zyklus 20 Tag 1	16	1,75 (0,58)	1	2,00 (0,00)
Zyklus 21 Tag 1	15	1,93 (0,80)	2	1,50 (0,71)
Zyklus 22 Tag 1	11	1,73 (0,65)	1	2,00 (0,00)
Zyklus 23 Tag 1	10	2,00 (0,67)	2	2,00 (0,00)
Zyklus 24 Tag 1	12	2,00 (0,85)	1	1,00 (0,00)
Zyklus 25 Tag 1	10	1,80 (0,79)	1	1,00 (0,00)
Zyklus 26 Tag 1	9	1,67 (0,71)	-	-
Zyklus 27 Tag 1	8	1,63 (0,74)	1	1,00 (0,00)
Zyklus 28 Tag 1	6	1,67 (0,52)	1	2,00 (0,00)
Zyklus 29 Tag 1	4	1,75 (0,50)	1	2,00 (0,00)
Zyklus 30 Tag 1	4	1,75 (0,50)	1	2,00 (0,00)
Zyklus 31 Tag 1	4	2,25 (0,96)	1	1,00 (0,00)
Zyklus 32 Tag 1	4	2,00 (0,82)	1	2,00 (0,00)
Zyklus 33 Tag 1	4	2,25 (0,50)	1	2,00 (0,00)
Zyklus 34 Tag 1	4	2,00 (0,00)	1	2,00 (0,00)
Zyklus 35 Tag 1	3	2,33 (0,58)	1	1,00 (0,00)
Zyklus 36 Tag 1	3	2,33 (0,58)	-	-
Zyklus 37 Tag 1	3	2,33 (0,58)	-	-
Zyklus 38 Tag 1	3	2,33 (0,58)	-	-
Zyklus 39 Tag 1	3	2,00 (0,00)	-	-
Zyklus 40 Tag 1	2	2,50 (0,71)	-	-
Zyklus 41 Tag 1	2	2,50 (0,71)	-	-
Zyklus 42 Tag 1	2	2,00 (0,00)	-	-
Zyklus 43 Tag 1	2	2,00 (0,00)	-	-
Zyklus 44 Tag 1	2	1,50 (0,71)	-	-
Zyklus 45 Tag 1	1	3,00 (0,00)	-	-
Zyklus 46 Tag 1	1	3,00 (0,00)	-	-
Zyklus 47 Tag 1	1	3,00 (0,00)	-	-
Zyklus 48 Tag 1	1	3,00 (0,00)	-	-

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Zyklus 49 Tag 1	1	3,00 (0,00)	-	-
Zyklus 50 Tag 1	1	3,00 (0,00)	-	-
Zyklus 51 Tag 1	1	3,00 (0,00)	-	-
Zyklus 52 Tag 1	1	3,00 (0,00)	-	-
Zyklus 53 Tag 1	1	2,00 (0,00)	-	-
Zyklus 54 Tag 1	1	3,00 (0,00)	-	-
Zyklus 55 Tag 1	1	3,00 (0,00)	-	-
Zyklus 56 Tag 1	1	3,00 (0,00)	-	-
Behandlungsende	48	2,79 (1,15)	18	2,56 (0,98)
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)				

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

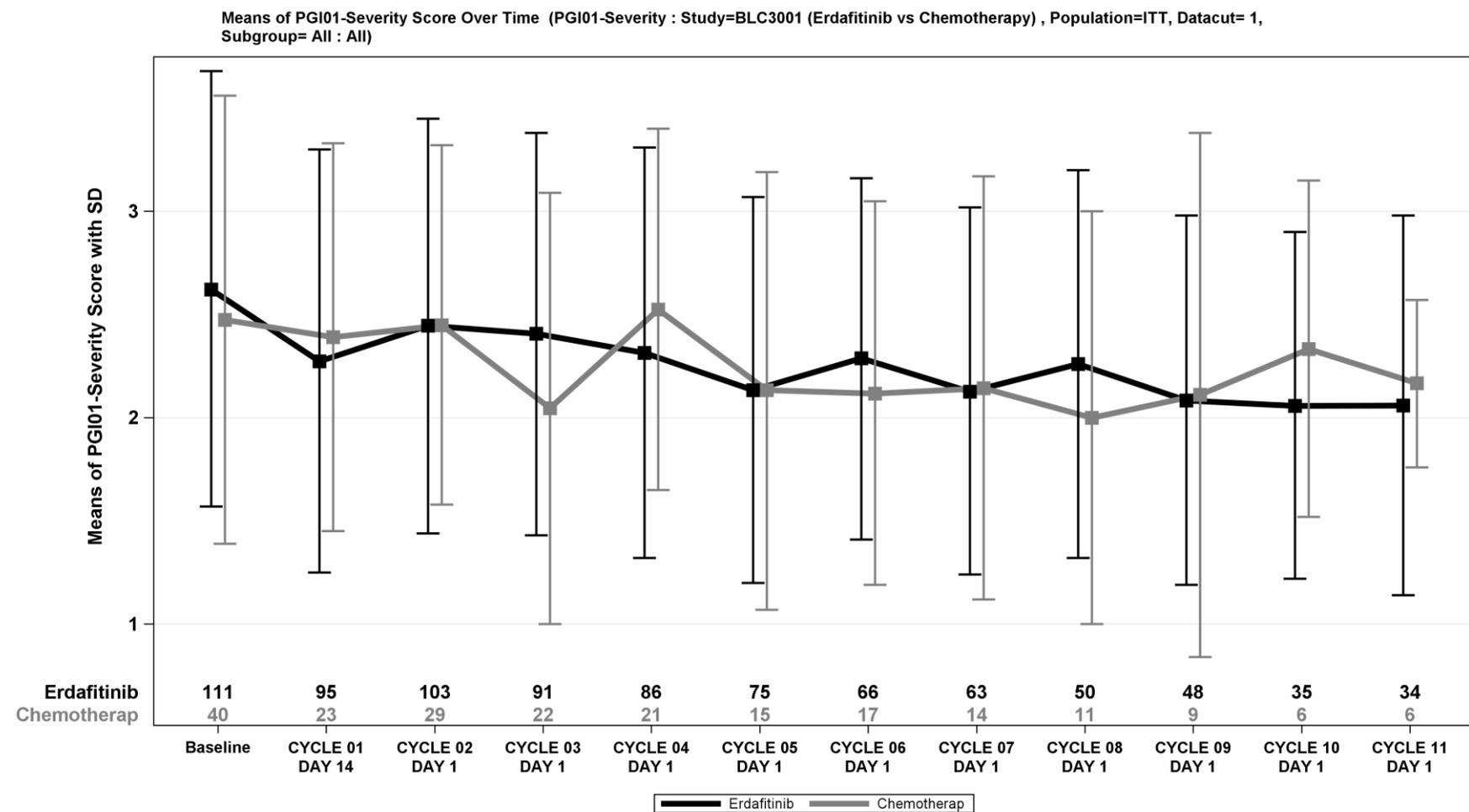


Abbildung 4-9: Verlaufswerte für den Endpunkt *PGI-S* – Studie THOR

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

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Morbidität – PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie THOR

Studie	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt								
THOR	60/121 (49,6%)	2,60 [1,45; 6,34]	13/51 (25,5%)	NA [1,08; NA]	2,84 [1,37; 5,89] p=0,0044	1,94 [1,18; 3,18] p=0,0088	24,80% [8,90%; 40,70%] p=0,0022	1,45 [0,77; 2,73] p=0,2477
Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt								
THOR	56/121 (46,3%)	4,86 [2,30; 7,69]	15/51 (29,4%)	6,04 [0,82; NA]	1,93 [0,91; 4,09] p=0,0875	1,47 [0,91; 2,36] p=0,1142	13,90% [-1,50%; 29,30%] p=0,0772	1,09 [0,61; 1,96] p=0,7713
<p>a: ITT der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population ; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (2)</p>								

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGI-S -Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1* im Behandlungsarm 60 Ereignisse (49,6%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (25,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,84 [1,37; 5,89]; p=0,0044), das Relative Risiko (RR=1,94 [1,18; 3,18]; p=0,0088) und die Risikodifferenz (RD=24,80% [8,90%; 40,70%]; p=0,0022) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,60 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,45 [0,77; 2,73]; p=0,2477).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *PGI-S – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1* im Behandlungsarm 56 Ereignisse (46,3%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (29,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,86 Monate im Behandlungsarm und 6,04 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,09 [0,61; 1,96]; p=0,7713).

Die Abbildung 4-10 und Abbildung 4-11 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte zum *PGI-S* für die Studie THOR.

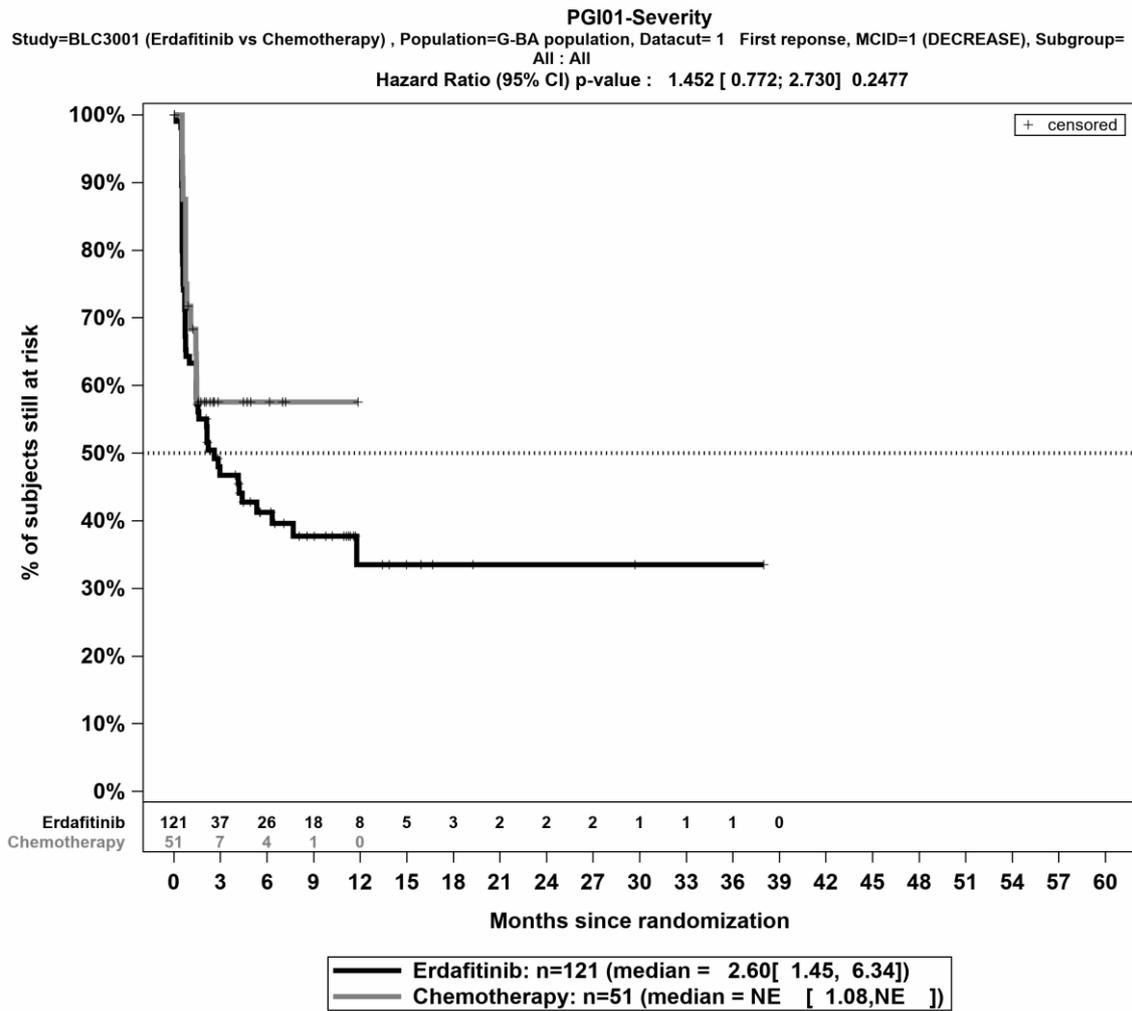


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt*, Studie THOR

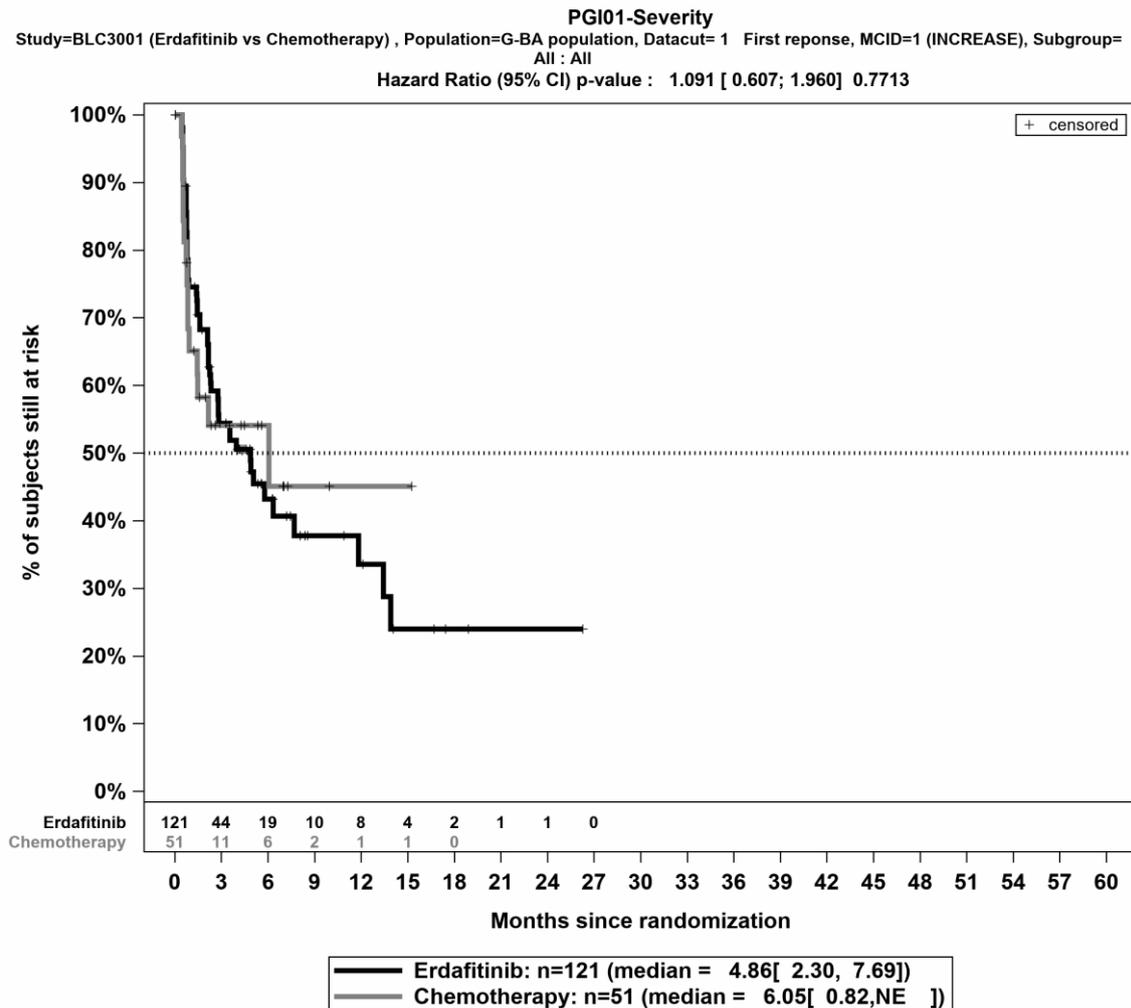


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *PGI-S – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt*, Studie THOR

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.7 Morbidität – TUSD-3 – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von TUSD-3

Studie	Operationalisierung
THOR	<p>Beim TUSD-3 handelt es sich um eine patientenberichtete Erhebung Blasenkarzinom-spezifischer Symptome. Das Instrument setzt sich aus 3 Items (Harninkontinenz, Harnfrequenz, Brennen beim Wasserlassen) des FACT-BI (siehe 4.3.1.3.1.7) zusammen. Der Erinnerungszeitraum beträgt eine Woche (vergangene Woche). Jedes Item wird auf einer Likert-Skala mit 5 Antwortmöglichkeiten bewertet (0 Punkte: „Überhaupt nicht“, 1 Punkt: „Ein bisschen“, 2 Punkte: „Etwas“, 3 Punkte: „Ziemlich“, 4 Punkte: „Sehr viel“). Die Punkte der zugehörigen Items werden aufsummiert. Ein höherer Score reflektiert einen schlechteren Gesundheitsstatus.</p> <p>Die Harnwegs-assoziierte Symptomatik wird in Form der Zeit bis zur Verschlechterung gemessen. Diese ist operationalisiert als die Zeit seit Baseline bis zum Erreichen der ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung (min. 1 Punkt) im Vergleich zu Baseline.</p> <p><i>Analyse-Population</i></p> <p>Die Auswertungen werden in der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation durchgeführt.</p> <p><i>Zensierung</i></p> <p>Sofern im Rahmen von zeitadjustierten Responderanalysen das jeweilige Responsekriterium nicht vor der letzten verfügbaren Erhebung erfüllt ist, erfolgt die Zensierung zu diesem Zeitpunkt. Die Analyse schließt Erhebungen unabhängig von Folgetherapien ein.</p> <p><i>Auswertung</i></p> <p>Es werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die mediane Zeit bis zum Ereignis mit korrespondierender Kaplan-Meier-Kurve wird mittels Kaplan-Meier Methode bestimmt. Zur Quantifizierung des Therapieeffektes wird das HR inklusive 95%-KI und p-Wert mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet. Zusätzlich erfolgt die Auswertung als dichotomer Endpunkt unter Darstellung der Effektmaße OR, RR und RD jeweils inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p>
<p>Abkürzungen: FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; OD: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TUSD-3: Urinary Bladder Cancer Symptoms Score</p>	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *TUSD-3* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie THOR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie mit 2 Kohorten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die dargestellte Kohorte 1 ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt *TUSD-3* sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Um die Aussagekraft des Endpunktes *TUSD-3* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes FACT-BI auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten in der ITT-Population abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten. Tabelle 4-42 stellt die Rücklaufquoten für das Instrument FACT-BI dar.

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten des Erhebungsinstrumentes FACT-BI nach Erhebungszeitpunkt, Studie THOR

THOR				
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung			
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	121	111 (91,7%)	51	40 (78,4%)
Zyklus 1 Tag 14	121	97 (80,2%)	48	25 (52,1%)
Zyklus 2 Tag 1	118	103 (87,3%)	44	30 (68,2%)
Zyklus 3 Tag 1	117	93 (79,5%)	41	22 (53,7%)
Zyklus 4 Tag 1	115	86 (74,8%)	36	22 (61,1%)
Zyklus 5 Tag 1	113	75 (66,4%)	35	15 (42,9%)
Zyklus 6 Tag 1	111	68 (61,3%)	33	17 (51,5%)
Zyklus 7 Tag 1	108	63 (58,3%)	33	14 (42,4%)
Zyklus 8 Tag 1	108	51 (47,2%)	33	12 (36,4%)
Zyklus 9 Tag 1	103	48 (46,6%)	33	10 (30,3%)
Zyklus 10 Tag 1	102	36 (35,3%)	32	6 (18,8%)
Zyklus 11 Tag 1	98	34 (34,7%)	28	6 (21,4%)
Zyklus 12 Tag 1	93	32 (34,4%)	27	5 (18,5%)
Zyklus 13 Tag 1	88	29 (33,0%)	27	4 (14,8%)
Zyklus 14 Tag 1	85	24 (28,2%)	26	3 (11,5%)
Zyklus 15 Tag 1	77	25 (32,5%)	25	2 (8,0%)
Zyklus 16 Tag 1	73	24 (32,9%)	24	3 (12,5%)
Zyklus 17 Tag 1	72	19 (26,4%)	22	3 (13,6%)
Zyklus 18 Tag 1	70	17 (24,3%)	21	2 (9,5%)
Zyklus 19 Tag 1	70	16 (22,9%)	20	2 (10,0%)
Zyklus 20 Tag 1	69	16 (23,2%)	20	1 (5,0%)
Zyklus 21 Tag 1	68	15 (22,1%)	20	2 (10,0%)
Zyklus 22 Tag 1	66	12 (18,8%)	20	1 (5,0%)
Zyklus 23 Tag 1	65	11 (16,9%)	20	2 (10,0%)
Zyklus 24 Tag 1	64	12 (18,8%)	20	1 (5,0%)
Zyklus 25 Tag 1	62	10 (16,1%)	20	1 (5,0%)
Zyklus 26 Tag 1	62	9 (14,5%)	20	0 (0,0%)
Zyklus 27 Tag 1	60	8 (13,3%)	20	1 (5,0%)
Zyklus 28 Tag 1	59	6 (10,2%)	20	1 (5,0%)

THOR				
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung			
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Zyklus 29 Tag 1	57	4 (7,0%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 30 Tag 1	57	4 (7,0%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 31 Tag 1	57	4 (7,0%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 32 Tag 1	57	4 (7,0%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 33 Tag 1	57	4 (7,0%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 34 Tag 1	56	4 (7,1%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 35 Tag 1	56	3 (5,4%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 36 Tag 1	55	3 (5,5%)	19	0 (0,0%)
Zyklus 37 Tag 1	54	3 (5,6%)	19	0 (0,0%)
Zyklus 38 Tag 1	54	3 (5,6%)	19	0 (0,0%)
Zyklus 39 Tag 1	54	3 (5,6%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 40 Tag 1	54	2 (3,7%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 41 Tag 1	54	2 (3,7%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 42 Tag 1	54	2 (3,7%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 43 Tag 1	54	2 (3,7%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 44 Tag 1	53	2 (3,8%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 45 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 46 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 47 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 48 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 49 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 50 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 51 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 52 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 53 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 54 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 55 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 56 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Behandlungsende	120	48 (40,0%)	44	18 (40,9%)
Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse				

Zur Berechnung der Rücklaufquote, wird die Anzahl der erwarteten Fragebögen ermittelt. Hierbei handelt es sich um die Gesamtpopulation abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Patienten. Zu Baseline zeigen sich in beiden Studienarmen ausreichende Rücklaufquoten (91,7% im Erdafitinib-Arm und 78,4% im Chemotherapie-Arm). Die Rücklaufquoten in den Folgeerhebungen liegen zum Teil unter 60%. Zum Behandlungsende wurde in beiden Armen eine Rücklaufquote von ungefähr 40% beobachtet.

Die Rücklaufquoten sind im gesamten Verlauf im Chemotherapie-Arm niedriger als im Erdafitinib-Arm. Dies spiegelt sich gleichermaßen in der medianen Beobachtungszeit wider (Erdafitinib: 5,2 Monate, Chemotherapie: 2,5 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *TUSD-3* ist insgesamt aufgrund der fehlenden Verblindung und den beobachteten Rücklaufquoten als hoch einzuordnen. Der Endpunkt *TUSD-3* ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

In Tabelle 4-43 und Abbildung 4-12 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *TUSD-3* – für die Studie THOR dargestellt.

Tabelle 4-43: Verlaufswerte für den Endpunkt *TUSD-3* – Studie THOR

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Baseline	111	9,93 (2,44)	40	10,23 (2,02)
Zyklus 1 Tag 14	97	10,06 (2,06)	25	10,80 (1,78)
Zyklus 2 Tag 1	103	10,12 (2,05)	30	10,83 (1,86)
Zyklus 3 Tag 1	93	10,54 (1,76)	22	10,46 (2,48)
Zyklus 4 Tag 1	86	10,56 (1,84)	22	10,09 (2,81)
Zyklus 5 Tag 1	75	10,64 (1,70)	16	11,19 (1,28)
Zyklus 6 Tag 1	68	10,53 (1,97)	17	11,06 (1,35)
Zyklus 7 Tag 1	63	10,49 (1,87)	14	10,57 (1,91)
Zyklus 8 Tag 1	51	10,47 (2,00)	12	10,67 (2,61)
Zyklus 9 Tag 1	48	10,42 (2,32)	10	10,90 (1,45)
Zyklus 10 Tag 1	36	10,53 (1,83)	6	11,33 (0,82)
Zyklus 11 Tag 1	34	10,29 (2,05)	6	10,67 (1,37)
Zyklus 12 Tag 1	32	10,75 (1,59)	5	11,20 (0,84)
Zyklus 13 Tag 1	29	10,55 (1,92)	4	10,25 (1,71)
Zyklus 14 Tag 1	24	10,50 (1,72)	3	10,00 (1,73)

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Zyklus 15 Tag 1	25	10,68 (1,52)	2	10,50 (0,71)
Zyklus 16 Tag 1	24	10,38 (1,72)	3	10,67 (2,31)
Zyklus 17 Tag 1	19	10,53 (1,87)	3	10,67 (1,16)
Zyklus 18 Tag 1	17	10,18 (2,07)	2	10,50 (2,12)
Zyklus 19 Tag 1	16	11,13 (1,36)	2	11,00 (0,00)
Zyklus 20 Tag 1	16	10,88 (1,63)	1	11,00 (0,00)
Zyklus 21 Tag 1	15	10,47 (1,64)	2	11,00 (0,00)
Zyklus 22 Tag 1	12	10,50 (1,57)	1	11,00 (0,00)
Zyklus 23 Tag 1	11	10,73 (1,49)	2	11,00 (1,41)
Zyklus 24 Tag 1	12	10,17 (1,80)	1	12,00 (0,00)
Zyklus 25 Tag 1	10	10,40 (1,78)	1	11,00 (0,00)
Zyklus 26 Tag 1	9	10,78 (1,48)	-	-
Zyklus 27 Tag 1	8	9,75 (1,91)	1	12,00 (0,00)
Zyklus 28 Tag 1	6	10,00 (1,41)	1	7,00 (0,00)
Zyklus 29 Tag 1	4	8,25 (4,35)	1	9,00 (0,00)
Zyklus 30 Tag 1	4	9,00 (2,94)	1	8,00 (0,00)
Zyklus 31 Tag 1	4	8,25 (2,87)	1	11,00 (0,00)
Zyklus 32 Tag 1	4	9,00 (3,46)	1	9,00 (0,00)
Zyklus 33 Tag 1	4	8,50 (3,42)	1	11,00 (0,00)
Zyklus 34 Tag 1	4	9,00 (2,94)	1	10,00 (0,00)
Zyklus 35 Tag 1	3	8,67 (2,31)	1	10,00 (0,00)
Zyklus 36 Tag 1	3	7,33 (3,79)	-	-
Zyklus 37 Tag 1	3	8,00 (2,00)	-	-
Zyklus 38 Tag 1	3	8,00 (2,65)	-	-
Zyklus 39 Tag 1	3	8,67 (1,53)	-	-
Zyklus 40 Tag 1	2	6,00 (4,24)	-	-
Zyklus 41 Tag 1	2	9,00 (2,83)	-	-
Zyklus 42 Tag 1	2	7,50 (3,54)	-	-
Zyklus 43 Tag 1	2	8,00 (2,83)	-	-
Zyklus 44 Tag 1	2	6,50 (4,95)	-	-
Zyklus 45 Tag 1	1	4,00 (0,00)	-	-
Zyklus 46 Tag 1	1	3,00 (0,00)	-	-
Zyklus 47 Tag 1	1	4,00 (0,00)	-	-
Zyklus 48 Tag 1	1	5,00 (0,00)	-	-

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Zyklus 49 Tag 1	1	2,00 (0,00)	-	-
Zyklus 50 Tag 1	1	4,00 (0,00)	-	-
Zyklus 51 Tag 1	1	5,00 (0,00)	-	-
Zyklus 52 Tag 1	1	5,00 (0,00)	-	-
Zyklus 53 Tag 1	1	4,00 (0,00)	-	-
Zyklus 54 Tag 1	1	5,00 (0,00)	-	-
Zyklus 55 Tag 1	1	2,00 (0,00)	-	-
Zyklus 56 Tag 1	1	3,00 (0,00)	-	-
Behandlungsende	48	10,15 (2,09)	18	10,61 (1,79)
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)				

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

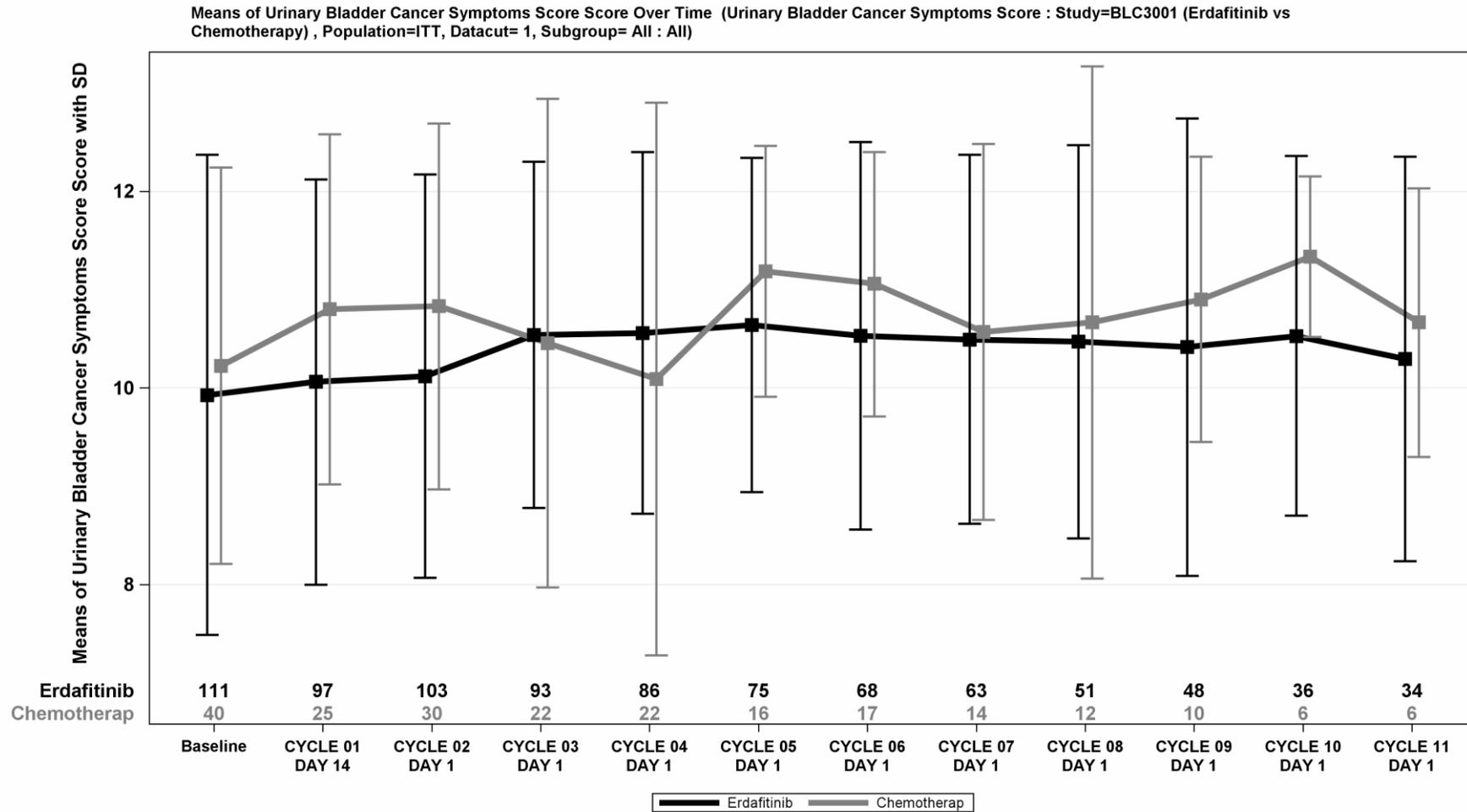


Abbildung 4-12: Verlaufswerte für den Endpunkt TUSD-3 – Studie THOR

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

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Morbidität – TUSD-3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie THOR

Studie	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Urinary Bladder Cancer Symptoms Score (TUSD-3) – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt								
THOR	63/121 (52,1%)	1,48 [0,89; 3,48]	18/51 (35,3%)	2,83 [1,45; 5,32]	1,68 [0,86; 3,30] p=0,1213	1,36 [0,90; 2,08] p=0,1452	13,40% [-3,70%; 30,50%] p=0,1240	1,08 [0,63; 1,87] p=0,7725
Urinary Bladder Cancer Symptoms Score (TUSD-3) – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt								
THOR	59/121 (48,8%)	2,73 [1,45; 7,66]	20/51 (39,2%)	1,05 [0,76; 12,48]	1,42 [0,69; 2,89] p=0,3456	1,20 [0,82; 1,76] p=0,3484	8,00% [-8,20%; 24,20%] p=0,3347	0,84 [0,49; 1,44] p=0,5238
a: ITT der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TUSD-3: Urinary Bladder Cancer Symptoms Score Quelle: (2)								

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Urinary Bladder Cancer Symptoms Score (TUSD-3) – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt* im Behandlungsarm 59 Ereignisse (48,8%) und im Kontrollarm 20 Ereignisse (39,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,73 Monate im Behandlungsarm und 1,05 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,49; 1,44]; p=0,5238).

Abbildung 4-13 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *TUSD-3* für die Studie THOR.

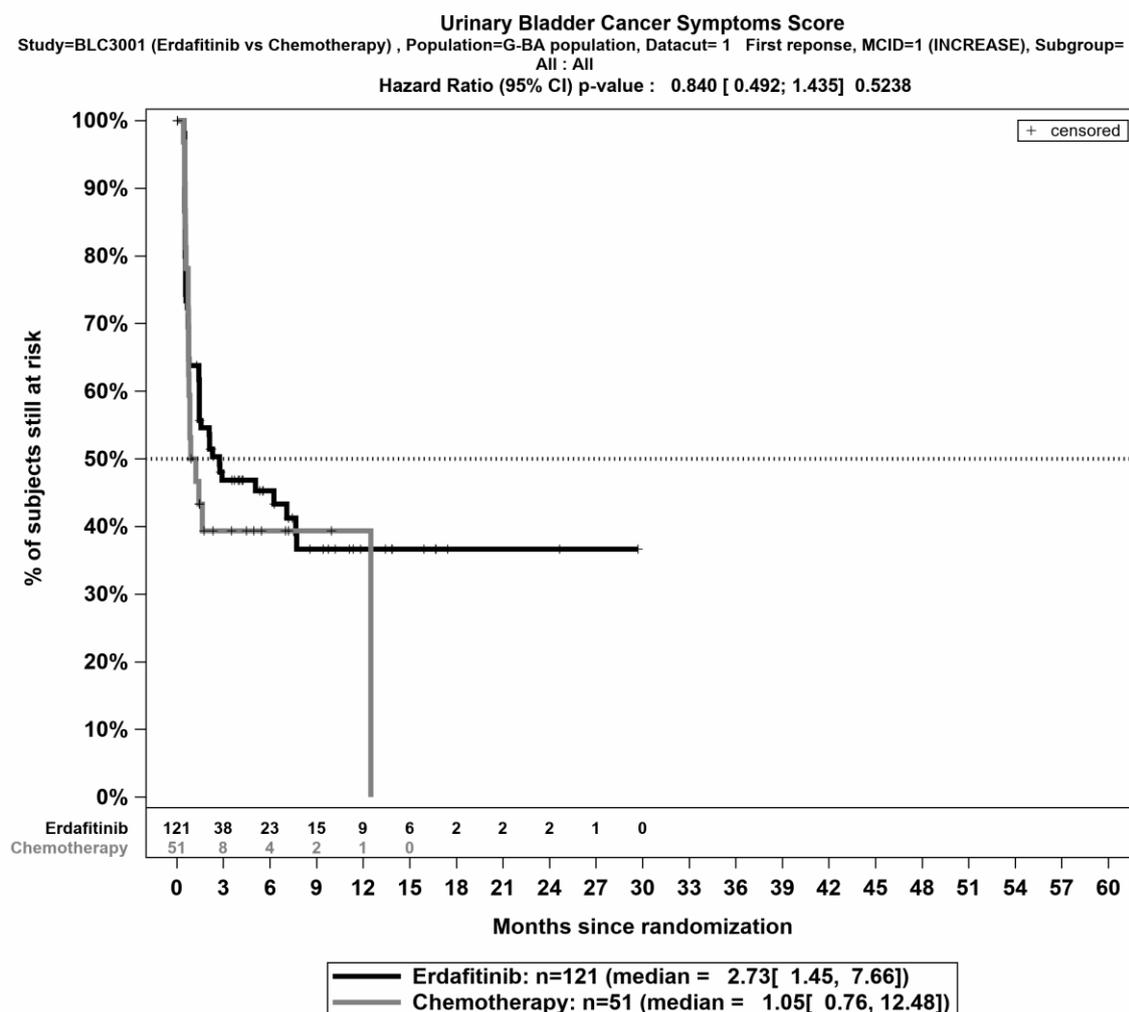


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *TUSD-3*, Studie THOR

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-BI – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von FACT-BI

Studie	Operationalisierung																											
THOR	<p>Beim FACT-BI handelt es sich um ein multidimensionales, patientenberichtetes Instrument zur Erfassung krankheitsspezifischer Symptome. Der Fragebogen setzt sich zusammen aus einem generischen Teil mit 27 Items (FACT-G) und einer zusätzlichen Subskala mit weiteren 12 Items, die Blasen-spezifische Symptome adressieren. Insgesamt gliedert sich der Fragebogen in die 5 Subskalen physisches Wohlbefinden (7 Items), soziales/familienbezogenes Wohlbefinden (7 Items), emotionales Wohlbefinden (6 Items), funktionales Wohlbefinden (7 Items) und Blasenkarzinom-spezifische Symptome (12 Items). Der Erinnerungszeitraum beträgt eine Woche (vergangene Woche). Jedes Item wird auf einer Likert-Skala mit 5 Antwortmöglichkeiten bewertet (0 Punkte: „Überhaupt nicht“, 1 Punkt: „Ein bisschen“, 2 Punkte: „Etwas“, 3 Punkte: „Ziemlich“, 4 Punkte: „Sehr viel“). Die Punkte der zugehörigen Items werden je Skala ggf. entsprechend ihrer Interpretationsrichtung transformiert und aufsummiert. Zusätzlich wird ein Summenscore für den generischen FACT-G, den gesamten Fragebogen sowie den Trial Outcome Index (TOI), bestehend aus physischem Wohlbefinden, funktionellem Wohlbefinden und Blasenkarzinom-spezifischen Symptomen, gebildet. Höhere Scores reflektieren einen besseren Gesundheitsstatus.</p> <p>Die Änderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als Veränderung des Skalenscores und Summenscores im Vergleich zu Baseline. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Als Schwellenwert werden gemäß Vorgaben der Modulvorlage jeweils 15% der Skalenspannweite gewählt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Score</th> <th>Spannweite</th> <th>Schwellenwert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Subskala – Physisches Wohlbefinden</td> <td>0-28</td> <td>4,2</td> </tr> <tr> <td>Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden</td> <td>0-28</td> <td>4,2</td> </tr> <tr> <td>Subskala – Emotionales Wohlbefinden</td> <td>0-24</td> <td>3,6</td> </tr> <tr> <td>Subskala – Funktionales Wohlbefinden</td> <td>0-28</td> <td>4,2</td> </tr> <tr> <td>Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome</td> <td>0-48</td> <td>7,2</td> </tr> <tr> <td>Summenscore – FACT-BI</td> <td>0-156</td> <td>23,4</td> </tr> <tr> <td>Summenscore – FACT-G</td> <td>0-108</td> <td>16,2</td> </tr> <tr> <td>Summenscore – TOI</td> <td>0-104</td> <td>15,6</td> </tr> </tbody> </table> <p>Dargestellt wird die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung.</p> <p><i>Analyse-Population</i></p> <p>Die Auswertungen werden in der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analyse-population durchgeführt.</p>	Score	Spannweite	Schwellenwert	Subskala – Physisches Wohlbefinden	0-28	4,2	Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden	0-28	4,2	Subskala – Emotionales Wohlbefinden	0-24	3,6	Subskala – Funktionales Wohlbefinden	0-28	4,2	Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome	0-48	7,2	Summenscore – FACT-BI	0-156	23,4	Summenscore – FACT-G	0-108	16,2	Summenscore – TOI	0-104	15,6
Score	Spannweite	Schwellenwert																										
Subskala – Physisches Wohlbefinden	0-28	4,2																										
Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden	0-28	4,2																										
Subskala – Emotionales Wohlbefinden	0-24	3,6																										
Subskala – Funktionales Wohlbefinden	0-28	4,2																										
Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome	0-48	7,2																										
Summenscore – FACT-BI	0-156	23,4																										
Summenscore – FACT-G	0-108	16,2																										
Summenscore – TOI	0-104	15,6																										

<p><i>Zensierung</i></p> <p>Sofern im Rahmen von zeitadjustierten Responderanalysen das jeweilige Responsekriterium nicht vor der letzten verfügbaren Erhebung erfüllt ist, erfolgt die Zensierung zu diesem Zeitpunkt. Die Analyse schließt Erhebungen unabhängig von Folgetherapien ein.</p> <p><i>Auswertung</i></p> <p>Es werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die mediane Zeit bis zum Ereignis mit korrespondierender Kaplan-Meier-Kurve wird mittels Kaplan-Meier Methode bestimmt. Zur Quantifizierung des Therapieeffektes wird das HR inklusive 95%-KI und p-Wert mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet. Zusätzlich erfolgt die Auswertung als dichotomer Endpunkt unter Darstellung der Effektmaße OR, RR und RD jeweils inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p>
<p>Abkürzungen: FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TOI: Trial Outcome Index</p>

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *FACT-BI* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie THOR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie mit 2 Kohorten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die dargestellte Kohorte 1 ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt *FACT-BI* sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende

Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann.

Um die Aussagekraft des Endpunktes *FACT-BI* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes *FACT-BI* auf sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Patienten in der ITT-Population abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten. Tabelle 4-47 stellt die Rücklaufquoten für das Instrument *FACT-BI* dar.

Tabelle 4-47: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments *FACT-BI* nach Erhebungszeitpunkt, Studie THOR

THOR				
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung			
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	121	111 (91,7%)	51	40 (78,4%)
Zyklus 1 Tag 14	121	97 (80,2%)	48	25 (52,1%)
Zyklus 2 Tag 1	118	103 (87,3%)	44	30 (68,2%)
Zyklus 3 Tag 1	117	93 (79,5%)	41	22 (53,7%)
Zyklus 4 Tag 1	115	86 (74,8%)	36	22 (61,1%)
Zyklus 5 Tag 1	113	75 (66,4%)	35	15 (42,9%)
Zyklus 6 Tag 1	111	68 (61,3%)	33	17 (51,5%)
Zyklus 7 Tag 1	108	63 (58,3%)	33	14 (42,4%)
Zyklus 8 Tag 1	108	51 (47,2%)	33	12 (36,4%)
Zyklus 9 Tag 1	103	48 (46,6%)	33	10 (30,3%)
Zyklus 10 Tag 1	102	36 (35,3%)	32	6 (18,8%)
Zyklus 11 Tag 1	98	34 (34,7%)	28	6 (21,4%)
Zyklus 12 Tag 1	93	32 (34,4%)	27	5 (18,5%)
Zyklus 13 Tag 1	88	29 (33,0%)	27	4 (14,8%)
Zyklus 14 Tag 1	85	24 (28,2%)	26	3 (11,5%)
Zyklus 15 Tag 1	77	25 (32,5%)	25	2 (8,0%)
Zyklus 16 Tag 1	73	24 (32,9%)	24	3 (12,5%)
Zyklus 17 Tag 1	72	19 (26,4%)	22	3 (13,6%)
Zyklus 18 Tag 1	70	17 (24,3%)	21	2 (9,5%)
Zyklus 19 Tag 1	70	16 (22,9%)	20	2 (10,0%)
Zyklus 20 Tag 1	69	16 (23,2%)	20	1 (5,0%)

THOR				
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung			
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Zyklus 21 Tag 1	68	15 (22,1%)	20	2 (10,0%)
Zyklus 22 Tag 1	66	12 (18,8%)	20	1 (5,0%)
Zyklus 23 Tag 1	65	11 (16,9%)	20	2 (10,0%)
Zyklus 24 Tag 1	64	12 (18,8%)	20	1 (5,0%)
Zyklus 25 Tag 1	62	10 (16,1%)	20	1 (5,0%)
Zyklus 26 Tag 1	62	9 (14,5%)	20	0 (0,0%)
Zyklus 27 Tag 1	60	8 (13,3%)	20	1 (5,0%)
Zyklus 28 Tag 1	59	6 (10,2%)	20	1 (5,0%)
Zyklus 29 Tag 1	57	4 (7,0%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 30 Tag 1	57	4 (7,0%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 31 Tag 1	57	4 (7,0%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 32 Tag 1	57	4 (7,0%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 33 Tag 1	57	4 (7,0%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 34 Tag 1	56	4 (7,1%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 35 Tag 1	56	3 (5,4%)	19	1 (5,3%)
Zyklus 36 Tag 1	55	3 (5,5%)	19	0 (0,0%)
Zyklus 37 Tag 1	54	3 (5,6%)	19	0 (0,0%)
Zyklus 38 Tag 1	54	3 (5,6%)	19	0 (0,0%)
Zyklus 39 Tag 1	54	3 (5,6%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 40 Tag 1	54	2 (3,7%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 41 Tag 1	54	2 (3,7%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 42 Tag 1	54	2 (3,7%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 43 Tag 1	54	2 (3,7%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 44 Tag 1	53	2 (3,8%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 45 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 46 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 47 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 48 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 49 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 50 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 51 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)

THOR				
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung			
	Erdaftinib		Chemotherapie	
	Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Zyklus 52 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 53 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 54 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 55 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Zyklus 56 Tag 1	53	1 (1,9%)	18	0 (0,0%)
Behandlungsende	120	48 (40,0%)	44	18 (40,9%)
Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse				

Zur Berechnung der Rücklaufquote, wird die Anzahl der erwarteten Fragebögen ermittelt. Hierbei handelt es sich um die Gesamtpopulation abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Patienten. Zu Baseline zeigen sich in beiden Studienarmen hohe Rücklaufquoten (91,7% im Erdaftinib-Arm und 78,4% im Chemotherapie-Arm). Die Rücklaufquoten in den Folgeerhebungen liegen zum Teil unter 60%. Zum Behandlungsende wurde in beiden Armen eine Rücklaufquote von ungefähr 40% beobachtet.

Die Rücklaufquoten sind im gesamten Verlauf im Chemotherapie-Arm niedriger als im Erdaftinib-Arm. Dies spiegelt sich gleichermaßen in der medianen Beobachtungszeit wider (Erdaftinib: 5,2 Monate, Chemotherapie: 2,5 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *FACT-BI* ist insgesamt aufgrund der fehlenden Verblindung und den beobachteten Rücklaufquoten als hoch einzuordnen. Der Endpunkt *FACT-BI* ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

In Tabelle 4-48 bis Tabelle 4-55 und Abbildung 4-14 bis Abbildung 4-21 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *FACT-BI* – für die Studie THOR grafisch dargestellt.

Tabelle 4-48: Verlaufswerte für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Physisches Wohlbefinden* – Studie THOR

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Baseline	111	18,82 (4,13)	40	19,13 (3,45)
Zyklus 1 Tag 14	97	19,07 (3,95)	25	16,08 (4,54)
Zyklus 2 Tag 1	103	18,70 (4,33)	30	18,30 (2,93)
Zyklus 3 Tag 1	93	18,47 (3,88)	22	18,68 (4,51)
Zyklus 4 Tag 1	86	18,31 (4,07)	22	18,41 (3,42)
Zyklus 5 Tag 1	75	18,43 (3,66)	16	18,69 (3,88)
Zyklus 6 Tag 1	68	18,62 (3,81)	17	19,77 (3,60)
Zyklus 7 Tag 1	63	18,46 (3,58)	14	17,79 (4,14)
Zyklus 8 Tag 1	51	18,29 (4,20)	12	18,58 (4,25)
Zyklus 9 Tag 1	48	18,35 (3,46)	10	19,20 (2,70)
Zyklus 10 Tag 1	36	18,75 (3,07)	6	18,67 (4,37)
Zyklus 11 Tag 1	34	19,18 (2,90)	6	19,83 (4,45)
Zyklus 12 Tag 1	32	18,28 (3,42)	5	18,80 (2,78)
Zyklus 13 Tag 1	29	19,14 (2,90)	4	18,75 (4,27)
Zyklus 14 Tag 1	24	19,67 (2,96)	3	18,33 (3,06)
Zyklus 15 Tag 1	25	19,60 (3,38)	2	20,00 (2,83)
Zyklus 16 Tag 1	24	19,17 (3,80)	3	18,33 (3,06)
Zyklus 17 Tag 1	19	19,32 (3,85)	3	19,00 (3,46)
Zyklus 18 Tag 1	17	19,47 (3,64)	2	19,50 (3,54)
Zyklus 19 Tag 1	16	20,31 (4,08)	2	18,00 (5,66)
Zyklus 20 Tag 1	16	19,88 (3,18)	1	15,00 (0,00)
Zyklus 21 Tag 1	15	19,27 (3,90)	2	19,00 (4,24)
Zyklus 22 Tag 1	12	19,92 (3,18)	1	16,00 (0,00)
Zyklus 23 Tag 1	11	18,64 (4,65)	2	19,00 (5,66)
Zyklus 24 Tag 1	12	19,00 (4,55)	1	23,00 (0,00)
Zyklus 25 Tag 1	10	19,20 (4,64)	1	23,00 (0,00)
Zyklus 26 Tag 1	9	20,78 (2,17)	-	-
Zyklus 27 Tag 1	8	18,13 (4,42)	1	23,00 (0,00)
Zyklus 28 Tag 1	6	17,83 (4,54)	1	21,00 (0,00)
Zyklus 29 Tag 1	4	18,00 (3,56)	1	22,00 (0,00)
Zyklus 30 Tag 1	4	16,50 (4,66)	1	22,00 (0,00)
Zyklus 31 Tag 1	4	17,00 (5,35)	1	23,00 (0,00)

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Zyklus 32 Tag 1	4	17,00 (4,69)	1	23,00 (0,00)
Zyklus 33 Tag 1	4	16,75 (3,30)	1	22,00 (0,00)
Zyklus 34 Tag 1	4	15,75 (4,11)	1	19,00 (0,00)
Zyklus 35 Tag 1	3	13,67 (5,51)	1	22,00 (0,00)
Zyklus 36 Tag 1	3	14,33 (4,93)	-	-
Zyklus 37 Tag 1	3	13,33 (6,11)	-	-
Zyklus 38 Tag 1	3	14,00 (5,29)	-	-
Zyklus 39 Tag 1	3	17,67 (4,16)	-	-
Zyklus 40 Tag 1	2	11,00 (0,00)	-	-
Zyklus 41 Tag 1	2	11,00 (1,41)	-	-
Zyklus 42 Tag 1	2	10,00 (2,83)	-	-
Zyklus 43 Tag 1	2	12,00 (1,41)	-	-
Zyklus 44 Tag 1	2	8,00 (1,41)	-	-
Zyklus 45 Tag 1	1	12,00 (0,00)	-	-
Zyklus 46 Tag 1	1	12,00 (0,00)	-	-
Zyklus 47 Tag 1	1	12,00 (0,00)	-	-
Zyklus 48 Tag 1	1	10,00 (0,00)	-	-
Zyklus 49 Tag 1	1	11,00 (0,00)	-	-
Zyklus 50 Tag 1	1	11,00 (0,00)	-	-
Zyklus 51 Tag 1	1	14,00 (0,00)	-	-
Zyklus 52 Tag 1	1	9,00 (0,00)	-	-
Zyklus 53 Tag 1	1	10,00 (0,00)	-	-
Zyklus 54 Tag 1	1	17,00 (0,00)	-	-
Zyklus 55 Tag 1	1	13,00 (0,00)	-	-
Zyklus 56 Tag 1	1	14,00 (0,00)	-	-
Behandlungsende	48	16,56 (4,54)	18	18,33 (3,11)
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)				

Tabelle 4-49: Verlaufswerte für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden* – Studie THOR

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Baseline	111	19,49 (5,33)	40	21,63 (4,37)
Zyklus 1 Tag 14	97	19,07 (5,86)	25	20,49 (4,73)
Zyklus 2 Tag 1	103	19,08 (5,69)	30	20,77 (5,24)
Zyklus 3 Tag 1	93	18,64 (5,62)	22	21,11 (4,56)
Zyklus 4 Tag 1	86	19,15 (5,90)	22	20,33 (5,72)
Zyklus 5 Tag 1	75	19,33 (5,49)	16	19,84 (4,42)
Zyklus 6 Tag 1	68	19,27 (5,46)	17	20,09 (5,30)
Zyklus 7 Tag 1	63	20,12 (5,51)	14	20,86 (4,52)
Zyklus 8 Tag 1	51	19,56 (5,93)	12	19,40 (5,77)
Zyklus 9 Tag 1	48	19,13 (5,92)	10	20,08 (5,53)
Zyklus 10 Tag 1	36	19,03 (6,29)	6	19,00 (6,81)
Zyklus 11 Tag 1	34	19,07 (6,03)	6	18,67 (6,02)
Zyklus 12 Tag 1	32	19,33 (5,33)	5	20,13 (7,19)
Zyklus 13 Tag 1	29	19,51 (5,78)	4	18,50 (6,25)
Zyklus 14 Tag 1	24	18,50 (6,43)	3	22,67 (3,79)
Zyklus 15 Tag 1	25	19,60 (6,07)	2	22,50 (6,36)
Zyklus 16 Tag 1	24	18,94 (6,12)	3	22,00 (4,36)
Zyklus 17 Tag 1	19	19,37 (5,22)	3	22,00 (4,36)
Zyklus 18 Tag 1	17	19,67 (6,18)	2	19,50 (0,71)
Zyklus 19 Tag 1	16	18,81 (6,79)	2	18,50 (2,12)
Zyklus 20 Tag 1	16	18,02 (7,51)	1	18,00 (0,00)
Zyklus 21 Tag 1	15	18,22 (6,52)	2	18,50 (2,12)
Zyklus 22 Tag 1	12	18,19 (6,28)	1	19,00 (0,00)
Zyklus 23 Tag 1	11	18,58 (6,38)	2	18,50 (2,12)
Zyklus 24 Tag 1	12	19,35 (6,04)	1	20,00 (0,00)
Zyklus 25 Tag 1	10	20,03 (4,68)	1	20,00 (0,00)
Zyklus 26 Tag 1	9	20,78 (3,74)	-	-
Zyklus 27 Tag 1	8	21,29 (3,51)	1	20,00 (0,00)
Zyklus 28 Tag 1	6	21,58 (5,54)	1	21,00 (0,00)
Zyklus 29 Tag 1	4	20,33 (5,60)	1	24,50 (0,00)
Zyklus 30 Tag 1	4	17,54 (4,68)	1	20,00 (0,00)

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Zyklus 31 Tag 1	4	18,08 (4,03)	1	20,00 (0,00)
Zyklus 32 Tag 1	4	18,33 (3,80)	1	20,00 (0,00)
Zyklus 33 Tag 1	4	19,13 (3,28)	1	20,00 (0,00)
Zyklus 34 Tag 1	4	17,83 (4,31)	1	21,00 (0,00)
Zyklus 35 Tag 1	3	17,22 (1,54)	1	20,00 (0,00)
Zyklus 36 Tag 1	3	16,44 (0,51)	-	-
Zyklus 37 Tag 1	3	17,33 (1,20)	-	-
Zyklus 38 Tag 1	3	16,94 (0,59)	-	-
Zyklus 39 Tag 1	3	16,22 (1,18)	-	-
Zyklus 40 Tag 1	2	14,50 (2,12)	-	-
Zyklus 41 Tag 1	2	16,08 (1,30)	-	-
Zyklus 42 Tag 1	2	16,25 (1,77)	-	-
Zyklus 43 Tag 1	2	14,00 (0,00)	-	-
Zyklus 44 Tag 1	2	17,75 (0,35)	-	-
Zyklus 45 Tag 1	1	14,00 (0,00)	-	-
Zyklus 46 Tag 1	1	17,50 (0,00)	-	-
Zyklus 47 Tag 1	1	14,00 (0,00)	-	-
Zyklus 48 Tag 1	1	21,00 (0,00)	-	-
Zyklus 49 Tag 1	1	19,83 (0,00)	-	-
Zyklus 50 Tag 1	1	15,17 (0,00)	-	-
Zyklus 51 Tag 1	1	17,50 (0,00)	-	-
Zyklus 52 Tag 1	1	17,50 (0,00)	-	-
Zyklus 53 Tag 1	1	19,83 (0,00)	-	-
Zyklus 54 Tag 1	1	18,67 (0,00)	-	-
Zyklus 55 Tag 1	1	21,00 (0,00)	-	-
Zyklus 56 Tag 1	1	15,00 (0,00)	-	-
Behandlungsende	48	18,81 (5,43)	18	20,06 (4,66)

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Tabelle 4-50: Verlaufswerte für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Emotionales Wohlbefinden* – Studie THOR

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Baseline	111	16,35 (4,67)	40	17,73 (4,55)
Zyklus 1 Tag 14	97	17,51 (4,12)	25	17,52 (4,80)
Zyklus 2 Tag 1	103	17,48 (4,41)	30	17,53 (4,90)
Zyklus 3 Tag 1	93	17,16 (4,28)	22	17,23 (4,29)
Zyklus 4 Tag 1	86	17,77 (4,31)	22	17,50 (4,84)
Zyklus 5 Tag 1	75	17,13 (4,49)	16	17,81 (3,15)
Zyklus 6 Tag 1	68	17,52 (4,56)	17	19,24 (3,56)
Zyklus 7 Tag 1	63	17,95 (4,10)	14	17,43 (4,11)
Zyklus 8 Tag 1	51	17,33 (4,30)	12	18,58 (3,45)
Zyklus 9 Tag 1	48	17,79 (4,18)	10	19,60 (4,17)
Zyklus 10 Tag 1	36	17,33 (6,08)	6	17,17 (3,19)
Zyklus 11 Tag 1	34	18,27 (3,89)	6	15,83 (2,32)
Zyklus 12 Tag 1	32	17,56 (4,40)	5	17,00 (1,73)
Zyklus 13 Tag 1	29	17,24 (4,20)	4	16,00 (2,94)
Zyklus 14 Tag 1	24	18,17 (3,98)	3	15,67 (2,89)
Zyklus 15 Tag 1	25	17,92 (4,69)	2	14,00 (1,41)
Zyklus 16 Tag 1	24	18,38 (4,64)	3	14,00 (3,61)
Zyklus 17 Tag 1	19	18,05 (4,26)	3	14,00 (2,65)
Zyklus 18 Tag 1	17	18,77 (3,75)	2	17,50 (3,54)
Zyklus 19 Tag 1	16	19,06 (4,33)	2	16,50 (3,54)
Zyklus 20 Tag 1	16	18,88 (3,95)	1	16,00 (0,00)
Zyklus 21 Tag 1	15	18,20 (3,53)	2	15,50 (3,54)
Zyklus 22 Tag 1	12	19,08 (4,42)	1	14,00 (0,00)
Zyklus 23 Tag 1	11	18,09 (4,30)	2	15,00 (4,24)
Zyklus 24 Tag 1	12	19,17 (3,93)	1	20,00 (0,00)
Zyklus 25 Tag 1	10	18,00 (4,50)	1	18,00 (0,00)
Zyklus 26 Tag 1	9	19,11 (4,49)	-	-
Zyklus 27 Tag 1	8	17,63 (4,57)	1	18,00 (0,00)
Zyklus 28 Tag 1	6	18,00 (4,10)	1	19,00 (0,00)
Zyklus 29 Tag 1	4	16,75 (4,86)	1	23,00 (0,00)
Zyklus 30 Tag 1	4	13,50 (5,26)	1	18,00 (0,00)

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Zyklus 31 Tag 1	4	15,75 (5,12)	1	18,00 (0,00)
Zyklus 32 Tag 1	4	14,50 (4,44)	1	18,00 (0,00)
Zyklus 33 Tag 1	4	14,50 (3,87)	1	18,00 (0,00)
Zyklus 34 Tag 1	4	15,75 (5,85)	1	22,00 (0,00)
Zyklus 35 Tag 1	3	13,33 (1,53)	1	18,00 (0,00)
Zyklus 36 Tag 1	3	12,33 (1,16)	-	-
Zyklus 37 Tag 1	3	12,00 (1,00)	-	-
Zyklus 38 Tag 1	3	11,67 (2,08)	-	-
Zyklus 39 Tag 1	3	13,33 (3,22)	-	-
Zyklus 40 Tag 1	2	12,00 (4,24)	-	-
Zyklus 41 Tag 1	2	12,00 (0,00)	-	-
Zyklus 42 Tag 1	2	14,00 (1,41)	-	-
Zyklus 43 Tag 1	2	15,00 (2,83)	-	-
Zyklus 44 Tag 1	2	12,00 (1,41)	-	-
Zyklus 45 Tag 1	1	13,00 (0,00)	-	-
Zyklus 46 Tag 1	1	13,00 (0,00)	-	-
Zyklus 47 Tag 1	1	10,00 (0,00)	-	-
Zyklus 48 Tag 1	1	9,00 (0,00)	-	-
Zyklus 49 Tag 1	1	14,00 (0,00)	-	-
Zyklus 50 Tag 1	1	12,00 (0,00)	-	-
Zyklus 51 Tag 1	1	11,00 (0,00)	-	-
Zyklus 52 Tag 1	1	9,00 (0,00)	-	-
Zyklus 53 Tag 1	1	10,00 (0,00)	-	-
Zyklus 54 Tag 1	1	15,00 (0,00)	-	-
Zyklus 55 Tag 1	1	12,00 (0,00)	-	-
Zyklus 56 Tag 1	1	12,00 (0,00)	-	-
Behandlungsende	48	15,21 (4,85)	18	17,17 (3,26)

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Tabelle 4-51: Verlaufswerte für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Funktionelles Wohlbefinden* – Studie THOR

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Baseline	111	14,75 (6,45)	40	14,38 (6,25)
Zyklus 1 Tag 14	97	15,22 (5,65)	25	13,16 (7,43)
Zyklus 2 Tag 1	103	15,27 (5,99)	30	15,07 (6,19)
Zyklus 3 Tag 1	93	14,94 (6,41)	22	15,50 (5,72)
Zyklus 4 Tag 1	86	14,61 (6,44)	22	14,00 (6,39)
Zyklus 5 Tag 1	75	15,23 (6,02)	16	16,00 (6,20)
Zyklus 6 Tag 1	68	15,65 (6,18)	17	17,18 (5,46)
Zyklus 7 Tag 1	63	16,33 (6,15)	14	15,36 (6,31)
Zyklus 8 Tag 1	51	16,12 (5,56)	12	15,17 (5,41)
Zyklus 9 Tag 1	48	15,92 (6,41)	10	16,30 (5,50)
Zyklus 10 Tag 1	36	16,89 (6,21)	6	14,67 (5,16)
Zyklus 11 Tag 1	34	16,85 (6,26)	6	12,67 (5,32)
Zyklus 12 Tag 1	32	16,66 (6,17)	5	14,00 (4,85)
Zyklus 13 Tag 1	29	16,52 (6,02)	4	15,00 (5,35)
Zyklus 14 Tag 1	24	16,63 (6,67)	3	15,67 (5,03)
Zyklus 15 Tag 1	25	16,64 (6,54)	2	17,50 (6,36)
Zyklus 16 Tag 1	24	16,71 (5,83)	3	15,67 (4,51)
Zyklus 17 Tag 1	19	16,26 (6,15)	3	15,33 (7,02)
Zyklus 18 Tag 1	17	17,24 (6,97)	2	12,50 (4,95)
Zyklus 19 Tag 1	16	16,06 (8,29)	2	13,50 (7,78)
Zyklus 20 Tag 1	16	16,25 (8,14)	1	9,00 (0,00)
Zyklus 21 Tag 1	15	16,80 (6,01)	2	14,50 (6,36)
Zyklus 22 Tag 1	12	17,00 (7,01)	1	9,00 (0,00)
Zyklus 23 Tag 1	11	16,46 (6,49)	2	13,00 (5,66)
Zyklus 24 Tag 1	12	17,33 (6,80)	1	17,00 (0,00)
Zyklus 25 Tag 1	10	17,50 (6,92)	1	19,00 (0,00)
Zyklus 26 Tag 1	9	19,11 (6,74)	-	-
Zyklus 27 Tag 1	8	17,63 (8,21)	1	19,00 (0,00)
Zyklus 28 Tag 1	6	18,17 (8,35)	1	19,00 (0,00)
Zyklus 29 Tag 1	4	15,25 (8,54)	1	20,00 (0,00)
Zyklus 30 Tag 1	4	14,50 (9,26)	1	17,00 (0,00)

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Zyklus 31 Tag 1	4	15,00 (8,72)	1	16,00 (0,00)
Zyklus 32 Tag 1	4	14,75 (9,07)	1	18,00 (0,00)
Zyklus 33 Tag 1	4	15,75 (9,03)	1	19,00 (0,00)
Zyklus 34 Tag 1	4	15,25 (9,00)	1	20,00 (0,00)
Zyklus 35 Tag 1	3	11,00 (2,00)	1	19,00 (0,00)
Zyklus 36 Tag 1	3	10,67 (0,58)	-	-
Zyklus 37 Tag 1	3	9,33 (1,16)	-	-
Zyklus 38 Tag 1	3	10,33 (2,31)	-	-
Zyklus 39 Tag 1	3	10,67 (3,06)	-	-
Zyklus 40 Tag 1	2	10,50 (2,12)	-	-
Zyklus 41 Tag 1	2	12,00 (2,83)	-	-
Zyklus 42 Tag 1	2	11,50 (3,54)	-	-
Zyklus 43 Tag 1	2	11,50 (3,54)	-	-
Zyklus 44 Tag 1	2	10,00 (1,41)	-	-
Zyklus 45 Tag 1	1	8,00 (0,00)	-	-
Zyklus 46 Tag 1	1	8,00 (0,00)	-	-
Zyklus 47 Tag 1	1	12,00 (0,00)	-	-
Zyklus 48 Tag 1	1	10,00 (0,00)	-	-
Zyklus 49 Tag 1	1	14,00 (0,00)	-	-
Zyklus 50 Tag 1	1	10,00 (0,00)	-	-
Zyklus 51 Tag 1	1	10,00 (0,00)	-	-
Zyklus 52 Tag 1	1	11,00 (0,00)	-	-
Zyklus 53 Tag 1	1	12,00 (0,00)	-	-
Zyklus 54 Tag 1	1	13,00 (0,00)	-	-
Zyklus 55 Tag 1	1	14,00 (0,00)	-	-
Zyklus 56 Tag 1	1	10,00 (0,00)	-	-
Behandlungsende	48	13,83 (6,92)	18	14,17 (4,76)

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Tabelle 4-52: Verlaufswerte für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Blasenkarzinom-spezifische Symptome* – Studie THOR

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Baseline	111	32,09 (6,57)	40	33,35 (5,54)
Zyklus 1 Tag 14	97	31,25 (5,66)	25	30,91 (6,99)
Zyklus 2 Tag 1	103	30,47 (6,43)	30	33,29 (5,36)
Zyklus 3 Tag 1	93	31,18 (5,72)	22	32,52 (5,22)
Zyklus 4 Tag 1	86	31,58 (6,17)	22	31,52 (6,10)
Zyklus 5 Tag 1	75	31,97 (5,46)	16	34,06 (5,20)
Zyklus 6 Tag 1	68	31,57 (6,28)	17	33,04 (4,29)
Zyklus 7 Tag 1	63	31,51 (6,16)	14	31,68 (5,78)
Zyklus 8 Tag 1	51	31,78 (5,79)	12	32,80 (6,27)
Zyklus 9 Tag 1	48	31,64 (6,23)	10	33,51 (5,98)
Zyklus 10 Tag 1	36	32,67 (5,43)	6	33,77 (6,01)
Zyklus 11 Tag 1	34	32,34 (5,78)	6	32,13 (6,03)
Zyklus 12 Tag 1	32	33,63 (4,80)	5	33,01 (5,69)
Zyklus 13 Tag 1	29	33,33 (5,68)	4	31,77 (5,57)
Zyklus 14 Tag 1	24	33,27 (6,27)	3	30,98 (4,31)
Zyklus 15 Tag 1	25	33,31 (5,54)	2	34,00 (8,49)
Zyklus 16 Tag 1	24	33,45 (6,20)	3	35,53 (7,39)
Zyklus 17 Tag 1	19	33,25 (4,92)	3	34,40 (7,41)
Zyklus 18 Tag 1	17	33,57 (5,34)	2	32,20 (8,77)
Zyklus 19 Tag 1	16	34,14 (4,46)	2	35,40 (4,24)
Zyklus 20 Tag 1	16	34,15 (5,12)	1	32,40 (0,00)
Zyklus 21 Tag 1	15	33,26 (3,20)	2	34,40 (7,92)
Zyklus 22 Tag 1	12	32,81 (4,94)	1	28,80 (0,00)
Zyklus 23 Tag 1	11	34,66 (5,56)	2	34,20 (7,64)
Zyklus 24 Tag 1	12	33,31 (5,66)	1	39,60 (0,00)
Zyklus 25 Tag 1	10	33,35 (3,43)	1	38,40 (0,00)
Zyklus 26 Tag 1	9	34,63 (4,82)	-	-
Zyklus 27 Tag 1	8	33,92 (3,62)	1	39,60 (0,00)
Zyklus 28 Tag 1	6	32,93 (2,32)	1	33,60 (0,00)
Zyklus 29 Tag 1	4	29,67 (5,59)	1	37,33 (0,00)
Zyklus 30 Tag 1	4	30,39 (6,16)	1	34,80 (0,00)

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Zyklus 31 Tag 1	4	28,91 (7,84)	1	36,00 (0,00)
Zyklus 32 Tag 1	4	29,06 (8,01)	1	36,00 (0,00)
Zyklus 33 Tag 1	4	27,83 (5,67)	1	36,00 (0,00)
Zyklus 34 Tag 1	4	29,00 (4,41)	1	34,67 (0,00)
Zyklus 35 Tag 1	3	29,78 (4,07)	1	34,80 (0,00)
Zyklus 36 Tag 1	3	28,44 (4,68)	-	-
Zyklus 37 Tag 1	3	27,56 (5,05)	-	-
Zyklus 38 Tag 1	3	28,00 (7,06)	-	-
Zyklus 39 Tag 1	3	27,56 (5,05)	-	-
Zyklus 40 Tag 1	2	21,33 (7,54)	-	-
Zyklus 41 Tag 1	2	28,00 (3,77)	-	-
Zyklus 42 Tag 1	2	24,67 (4,71)	-	-
Zyklus 43 Tag 1	2	30,67 (5,66)	-	-
Zyklus 44 Tag 1	2	26,00 (10,37)	-	-
Zyklus 45 Tag 1	1	20,00 (0,00)	-	-
Zyklus 46 Tag 1	1	18,67 (0,00)	-	-
Zyklus 47 Tag 1	1	17,33 (0,00)	-	-
Zyklus 48 Tag 1	1	22,67 (0,00)	-	-
Zyklus 49 Tag 1	1	20,00 (0,00)	-	-
Zyklus 50 Tag 1	1	20,00 (0,00)	-	-
Zyklus 51 Tag 1	1	22,67 (0,00)	-	-
Zyklus 52 Tag 1	1	21,33 (0,00)	-	-
Zyklus 53 Tag 1	1	18,67 (0,00)	-	-
Zyklus 54 Tag 1	1	24,00 (0,00)	-	-
Zyklus 55 Tag 1	1	22,67 (0,00)	-	-
Zyklus 56 Tag 1	1	22,67 (0,00)	-	-
Behandlungsende	48	29,81 (6,61)	18	32,55 (5,20)

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Tabelle 4-53: Verlaufswerte für den Endpunkt *FACT-BI – Summenscore FACT-BI* – Studie THOR

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Baseline	111	101,50 (20,64)	40	106,20 (17,90)
Zyklus 1 Tag 14	97	102,12 (17,85)	25	98,16 (22,02)
Zyklus 2 Tag 1	103	100,99 (20,28)	30	104,96 (19,17)
Zyklus 3 Tag 1	93	100,39 (19,75)	22	105,03 (19,50)
Zyklus 4 Tag 1	86	101,41 (20,63)	22	101,77 (19,03)
Zyklus 5 Tag 1	75	102,09 (18,93)	16	106,40 (17,42)
Zyklus 6 Tag 1	68	102,61 (20,64)	17	109,30 (16,69)
Zyklus 7 Tag 1	63	104,37 (19,59)	14	103,10 (20,52)
Zyklus 8 Tag 1	51	103,08 (19,76)	12	104,54 (19,58)
Zyklus 9 Tag 1	48	102,82 (19,19)	10	108,70 (19,27)
Zyklus 10 Tag 1	36	104,67 (20,47)	6	103,27 (20,26)
Zyklus 11 Tag 1	34	105,70 (18,02)	6	99,13 (15,86)
Zyklus 12 Tag 1	32	105,46 (19,08)	5	102,95 (20,42)
Zyklus 13 Tag 1	29	105,74 (18,30)	4	100,02 (19,87)
Zyklus 14 Tag 1	24	106,23 (22,44)	3	103,31 (15,18)
Zyklus 15 Tag 1	25	107,07 (21,37)	2	108,00 (22,63)
Zyklus 16 Tag 1	24	106,64 (22,79)	3	105,53 (18,07)
Zyklus 17 Tag 1	19	106,25 (21,44)	3	104,73 (21,25)
Zyklus 18 Tag 1	17	108,71 (21,38)	2	101,20 (21,50)
Zyklus 19 Tag 1	16	108,39 (21,85)	2	101,90 (23,34)
Zyklus 20 Tag 1	16	107,17 (21,73)	1	90,40 (0,00)
Zyklus 21 Tag 1	15	105,75 (19,45)	2	101,90 (24,18)
Zyklus 22 Tag 1	12	107,00 (22,09)	1	86,80 (0,00)
Zyklus 23 Tag 1	11	106,41 (23,03)	2	99,70 (25,31)
Zyklus 24 Tag 1	12	108,16 (21,79)	1	119,60 (0,00)
Zyklus 25 Tag 1	10	108,08 (19,35)	1	118,40 (0,00)
Zyklus 26 Tag 1	9	114,41 (19,53)	-	-
Zyklus 27 Tag 1	8	108,58 (21,04)	1	119,60 (0,00)
Zyklus 28 Tag 1	6	108,51 (20,14)	1	113,60 (0,00)
Zyklus 29 Tag 1	4	100,00 (22,08)	1	126,83 (0,00)
Zyklus 30 Tag 1	4	92,44 (25,56)	1	111,80 (0,00)

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Zyklus 31 Tag 1	4	94,74 (24,55)	1	113,00 (0,00)
Zyklus 32 Tag 1	4	93,64 (26,00)	1	115,00 (0,00)
Zyklus 33 Tag 1	4	93,96 (20,55)	1	115,00 (0,00)
Zyklus 34 Tag 1	4	93,58 (20,60)	1	116,67 (0,00)
Zyklus 35 Tag 1	3	85,00 (8,02)	1	113,80 (0,00)
Zyklus 36 Tag 1	3	82,22 (8,55)	-	-
Zyklus 37 Tag 1	3	79,56 (9,99)	-	-
Zyklus 38 Tag 1	3	80,94 (11,06)	-	-
Zyklus 39 Tag 1	3	85,44 (6,55)	-	-
Zyklus 40 Tag 1	2	69,33 (11,79)	-	-
Zyklus 41 Tag 1	2	79,08 (9,31)	-	-
Zyklus 42 Tag 1	2	76,42 (10,72)	-	-
Zyklus 43 Tag 1	2	83,17 (7,78)	-	-
Zyklus 44 Tag 1	2	73,75 (12,14)	-	-
Zyklus 45 Tag 1	1	67,00 (0,00)	-	-
Zyklus 46 Tag 1	1	69,17 (0,00)	-	-
Zyklus 47 Tag 1	1	65,33 (0,00)	-	-
Zyklus 48 Tag 1	1	72,67 (0,00)	-	-
Zyklus 49 Tag 1	1	78,83 (0,00)	-	-
Zyklus 50 Tag 1	1	68,17 (0,00)	-	-
Zyklus 51 Tag 1	1	75,17 (0,00)	-	-
Zyklus 52 Tag 1	1	67,83 (0,00)	-	-
Zyklus 53 Tag 1	1	70,50 (0,00)	-	-
Zyklus 54 Tag 1	1	87,67 (0,00)	-	-
Zyklus 55 Tag 1	1	82,67 (0,00)	-	-
Zyklus 56 Tag 1	1	73,67 (0,00)	-	-
Behandlungsende	48	94,23 (20,74)	18	102,27 (16,37)
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)				

Tabelle 4-54: Verlaufswerte für den Endpunkt *FACT-BI* – *Summenscore FACT-G*– Studie THOR

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Baseline	111	69,41 (15,95)	40	72,85 (14,25)
Zyklus 1 Tag 14	97	70,86 (13,91)	25	67,25 (16,76)
Zyklus 2 Tag 1	103	70,53 (15,71)	30	71,67 (15,24)
Zyklus 3 Tag 1	93	69,21 (15,30)	22	72,52 (15,04)
Zyklus 4 Tag 1	86	69,83 (15,75)	22	70,24 (14,59)
Zyklus 5 Tag 1	75	70,11 (14,94)	16	72,34 (13,29)
Zyklus 6 Tag 1	68	71,05 (15,67)	17	76,27 (13,58)
Zyklus 7 Tag 1	63	72,86 (14,84)	14	71,43 (15,61)
Zyklus 8 Tag 1	51	71,31 (15,45)	12	71,74 (14,70)
Zyklus 9 Tag 1	48	71,19 (15,03)	10	75,18 (14,18)
Zyklus 10 Tag 1	36	72,01 (16,89)	6	69,50 (14,84)
Zyklus 11 Tag 1	34	73,36 (14,54)	6	67,00 (11,45)
Zyklus 12 Tag 1	32	71,83 (15,75)	5	69,93 (14,83)
Zyklus 13 Tag 1	29	72,40 (13,90)	4	68,25 (14,48)
Zyklus 14 Tag 1	24	72,96 (17,22)	3	72,33 (10,97)
Zyklus 15 Tag 1	25	73,76 (16,97)	2	74,00 (14,14)
Zyklus 16 Tag 1	24	73,19 (17,35)	3	70,00 (10,82)
Zyklus 17 Tag 1	19	73,00 (17,56)	3	70,33 (13,87)
Zyklus 18 Tag 1	17	75,14 (17,16)	2	69,00 (12,73)
Zyklus 19 Tag 1	16	74,25 (18,60)	2	66,50 (19,09)
Zyklus 20 Tag 1	16	73,02 (17,69)	1	58,00 (0,00)
Zyklus 21 Tag 1	15	72,49 (16,99)	2	67,50 (16,26)
Zyklus 22 Tag 1	12	74,19 (18,59)	1	58,00 (0,00)
Zyklus 23 Tag 1	11	71,76 (19,22)	2	65,50 (17,68)
Zyklus 24 Tag 1	12	74,85 (17,65)	1	80,00 (0,00)
Zyklus 25 Tag 1	10	74,73 (17,84)	1	80,00 (0,00)
Zyklus 26 Tag 1	9	79,78 (16,17)	-	-
Zyklus 27 Tag 1	8	74,67 (18,38)	1	80,00 (0,00)
Zyklus 28 Tag 1	6	75,58 (19,73)	1	80,00 (0,00)
Zyklus 29 Tag 1	4	70,33 (20,89)	1	89,50 (0,00)
Zyklus 30 Tag 1	4	62,04 (21,45)	1	77,00 (0,00)

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Zyklus 31 Tag 1	4	65,83 (20,89)	1	77,00 (0,00)
Zyklus 32 Tag 1	4	64,58 (20,45)	1	79,00 (0,00)
Zyklus 33 Tag 1	4	66,13 (17,42)	1	79,00 (0,00)
Zyklus 34 Tag 1	4	64,58 (18,36)	1	82,00 (0,00)
Zyklus 35 Tag 1	3	55,22 (4,01)	1	79,00 (0,00)
Zyklus 36 Tag 1	3	53,78 (3,98)	-	-
Zyklus 37 Tag 1	3	52,00 (5,70)	-	-
Zyklus 38 Tag 1	3	52,94 (4,02)	-	-
Zyklus 39 Tag 1	3	57,89 (2,51)	-	-
Zyklus 40 Tag 1	2	48,00 (4,24)	-	-
Zyklus 41 Tag 1	2	51,08 (5,54)	-	-
Zyklus 42 Tag 1	2	51,75 (6,01)	-	-
Zyklus 43 Tag 1	2	52,50 (2,12)	-	-
Zyklus 44 Tag 1	2	47,75 (1,77)	-	-
Zyklus 45 Tag 1	1	47,00 (0,00)	-	-
Zyklus 46 Tag 1	1	50,50 (0,00)	-	-
Zyklus 47 Tag 1	1	48,00 (0,00)	-	-
Zyklus 48 Tag 1	1	50,00 (0,00)	-	-
Zyklus 49 Tag 1	1	58,83 (0,00)	-	-
Zyklus 50 Tag 1	1	48,17 (0,00)	-	-
Zyklus 51 Tag 1	1	52,50 (0,00)	-	-
Zyklus 52 Tag 1	1	46,50 (0,00)	-	-
Zyklus 53 Tag 1	1	51,83 (0,00)	-	-
Zyklus 54 Tag 1	1	63,67 (0,00)	-	-
Zyklus 55 Tag 1	1	60,00 (0,00)	-	-
Zyklus 56 Tag 1	1	51,00 (0,00)	-	-
Behandlungsende	48	64,42 (16,62)	18	69,72 (11,86)
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)				

Tabelle 4-55: Verlaufswerte für den Endpunkt *FACT-BI* – *Summenscore FACT-TOI* – Studie THOR

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Baseline	111	65,66 (14,42)	40	66,85 (12,31)
Zyklus 1 Tag 14	97	65,54 (11,96)	25	60,15 (15,75)
Zyklus 2 Tag 1	103	64,44 (14,02)	30	66,66 (12,39)
Zyklus 3 Tag 1	93	64,58 (13,71)	22	66,70 (13,25)
Zyklus 4 Tag 1	86	64,50 (14,25)	22	63,93 (13,11)
Zyklus 5 Tag 1	75	65,63 (12,46)	16	68,75 (13,63)
Zyklus 6 Tag 1	68	65,83 (13,69)	17	69,98 (11,00)
Zyklus 7 Tag 1	63	66,30 (13,38)	14	64,82 (14,48)
Zyklus 8 Tag 1	51	66,19 (12,83)	12	66,55 (13,88)
Zyklus 9 Tag 1	48	65,91 (13,18)	10	69,01 (12,71)
Zyklus 10 Tag 1	36	68,30 (11,64)	6	67,10 (14,96)
Zyklus 11 Tag 1	34	68,37 (11,86)	6	64,63 (13,51)
Zyklus 12 Tag 1	32	68,57 (12,18)	5	65,81 (12,71)
Zyklus 13 Tag 1	29	68,99 (12,28)	4	65,52 (13,39)
Zyklus 14 Tag 1	24	69,56 (13,75)	3	64,98 (11,39)
Zyklus 15 Tag 1	25	69,55 (13,15)	2	71,50 (17,68)
Zyklus 16 Tag 1	24	69,33 (13,90)	3	69,53 (14,67)
Zyklus 17 Tag 1	19	68,82 (13,13)	3	68,73 (17,65)
Zyklus 18 Tag 1	17	70,28 (13,88)	2	64,20 (17,25)
Zyklus 19 Tag 1	16	70,52 (13,55)	2	66,90 (17,68)
Zyklus 20 Tag 1	16	70,27 (13,33)	1	56,40 (0,00)
Zyklus 21 Tag 1	15	69,33 (11,63)	2	67,90 (18,53)
Zyklus 22 Tag 1	12	69,72 (12,94)	1	53,80 (0,00)
Zyklus 23 Tag 1	11	69,75 (14,57)	2	66,20 (18,95)
Zyklus 24 Tag 1	12	69,64 (14,36)	1	79,60 (0,00)
Zyklus 25 Tag 1	10	70,05 (12,32)	1	80,40 (0,00)
Zyklus 26 Tag 1	9	74,52 (12,53)	-	-
Zyklus 27 Tag 1	8	69,67 (14,90)	1	81,60 (0,00)
Zyklus 28 Tag 1	6	68,93 (12,12)	1	73,60 (0,00)
Zyklus 29 Tag 1	4	62,92 (14,16)	1	79,33 (0,00)
Zyklus 30 Tag 1	4	61,39 (16,86)	1	73,80 (0,00)

THOR				
	Erdafitinib		Chemotherapie	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
Zyklus 31 Tag 1	4	60,91 (17,03)	1	75,00 (0,00)
Zyklus 32 Tag 1	4	60,81 (19,23)	1	77,00 (0,00)
Zyklus 33 Tag 1	4	60,33 (14,84)	1	77,00 (0,00)
Zyklus 34 Tag 1	4	60,00 (13,32)	1	73,67 (0,00)
Zyklus 35 Tag 1	3	54,44 (9,52)	1	75,80 (0,00)
Zyklus 36 Tag 1	3	53,44 (9,90)	-	-
Zyklus 37 Tag 1	3	50,22 (11,59)	-	-
Zyklus 38 Tag 1	3	52,33 (10,73)	-	-
Zyklus 39 Tag 1	3	55,89 (7,34)	-	-
Zyklus 40 Tag 1	2	42,83 (9,66)	-	-
Zyklus 41 Tag 1	2	51,00 (8,01)	-	-
Zyklus 42 Tag 1	2	46,17 (11,08)	-	-
Zyklus 43 Tag 1	2	54,17 (10,61)	-	-
Zyklus 44 Tag 1	2	44,00 (13,20)	-	-
Zyklus 45 Tag 1	1	40,00 (0,00)	-	-
Zyklus 46 Tag 1	1	38,67 (0,00)	-	-
Zyklus 47 Tag 1	1	41,33 (0,00)	-	-
Zyklus 48 Tag 1	1	42,67 (0,00)	-	-
Zyklus 49 Tag 1	1	45,00 (0,00)	-	-
Zyklus 50 Tag 1	1	41,00 (0,00)	-	-
Zyklus 51 Tag 1	1	46,67 (0,00)	-	-
Zyklus 52 Tag 1	1	41,33 (0,00)	-	-
Zyklus 53 Tag 1	1	40,67 (0,00)	-	-
Zyklus 54 Tag 1	1	54,00 (0,00)	-	-
Zyklus 55 Tag 1	1	49,67 (0,00)	-	-
Zyklus 56 Tag 1	1	46,67 (0,00)	-	-
Behandlungsende	48	60,21 (15,04)	18	65,05 (10,65)

Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

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

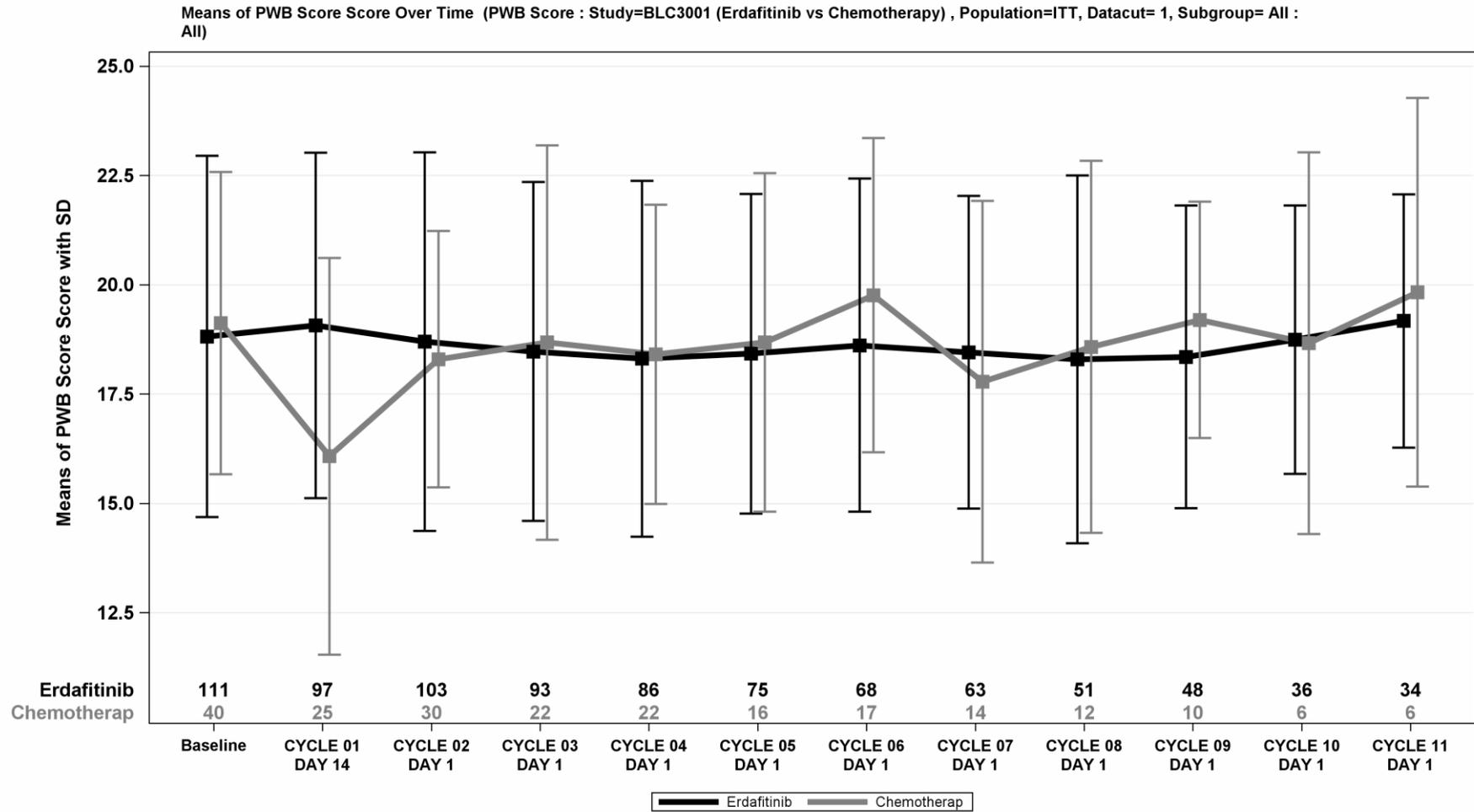


Abbildung 4-14: Verlaufswerte für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Physisches Wohlbefinden*

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

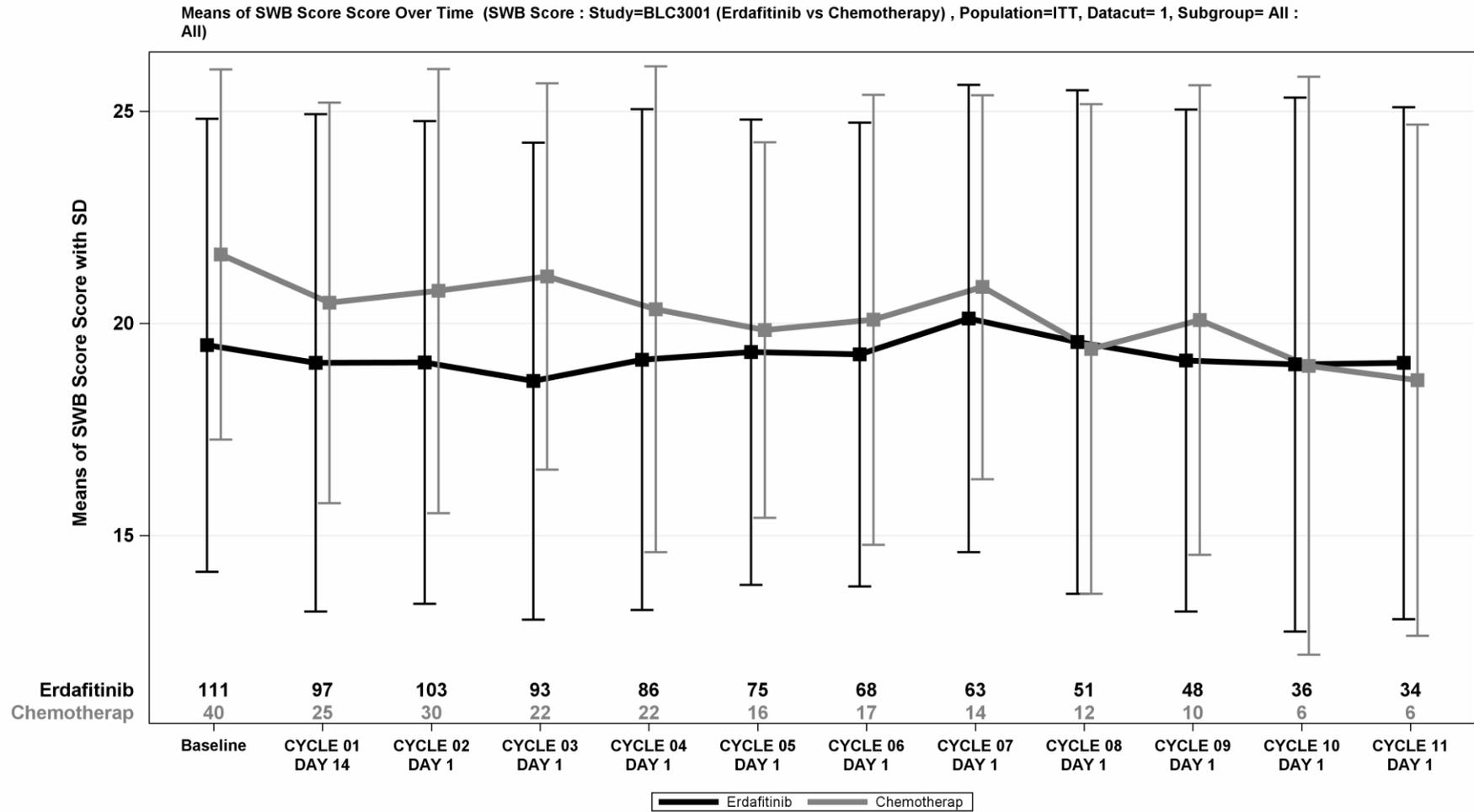


Abbildung 4-15: Verlaufswerte für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden*

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

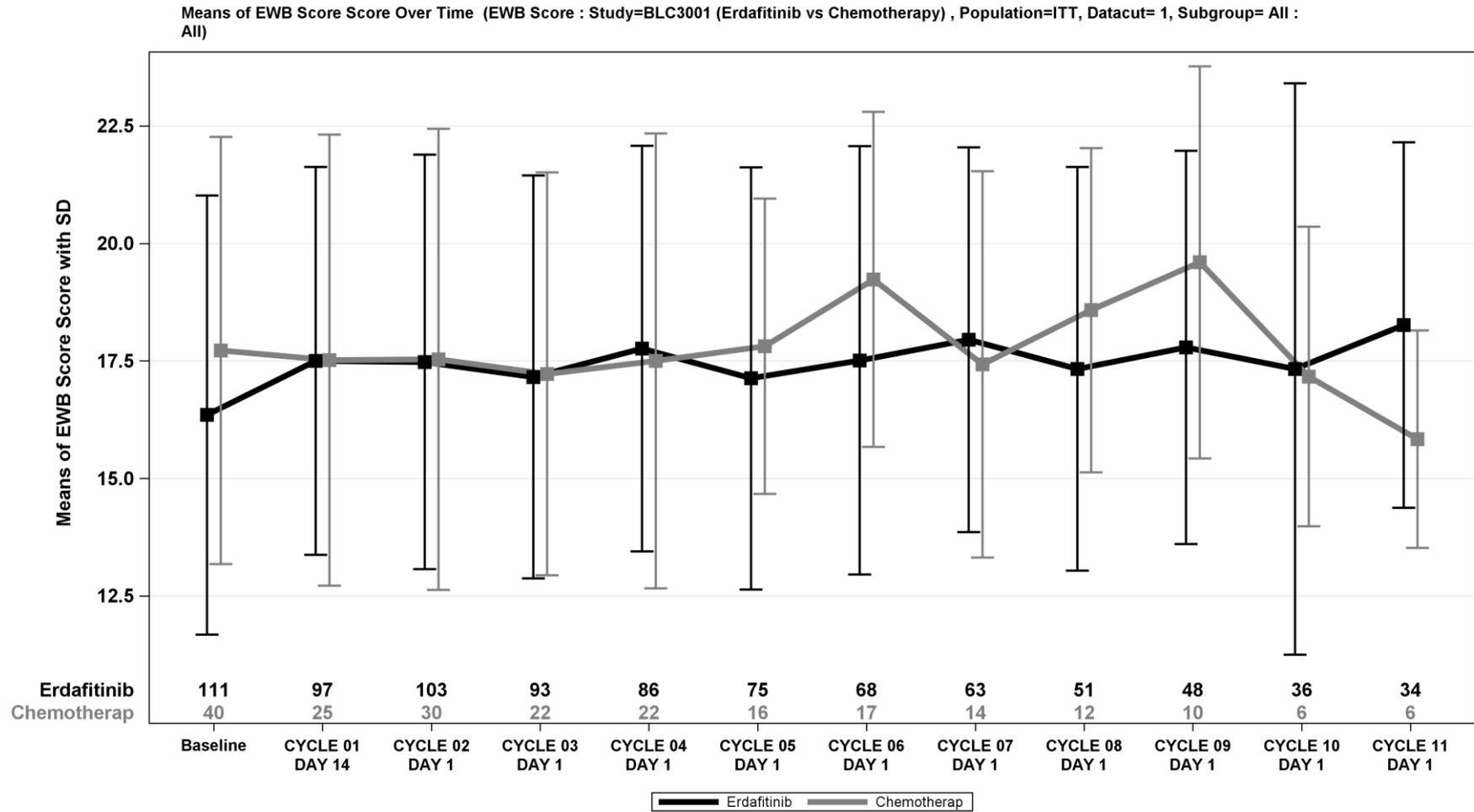


Abbildung 4-16: Verlaufswerte für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Emotionales Wohlbefinden*

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

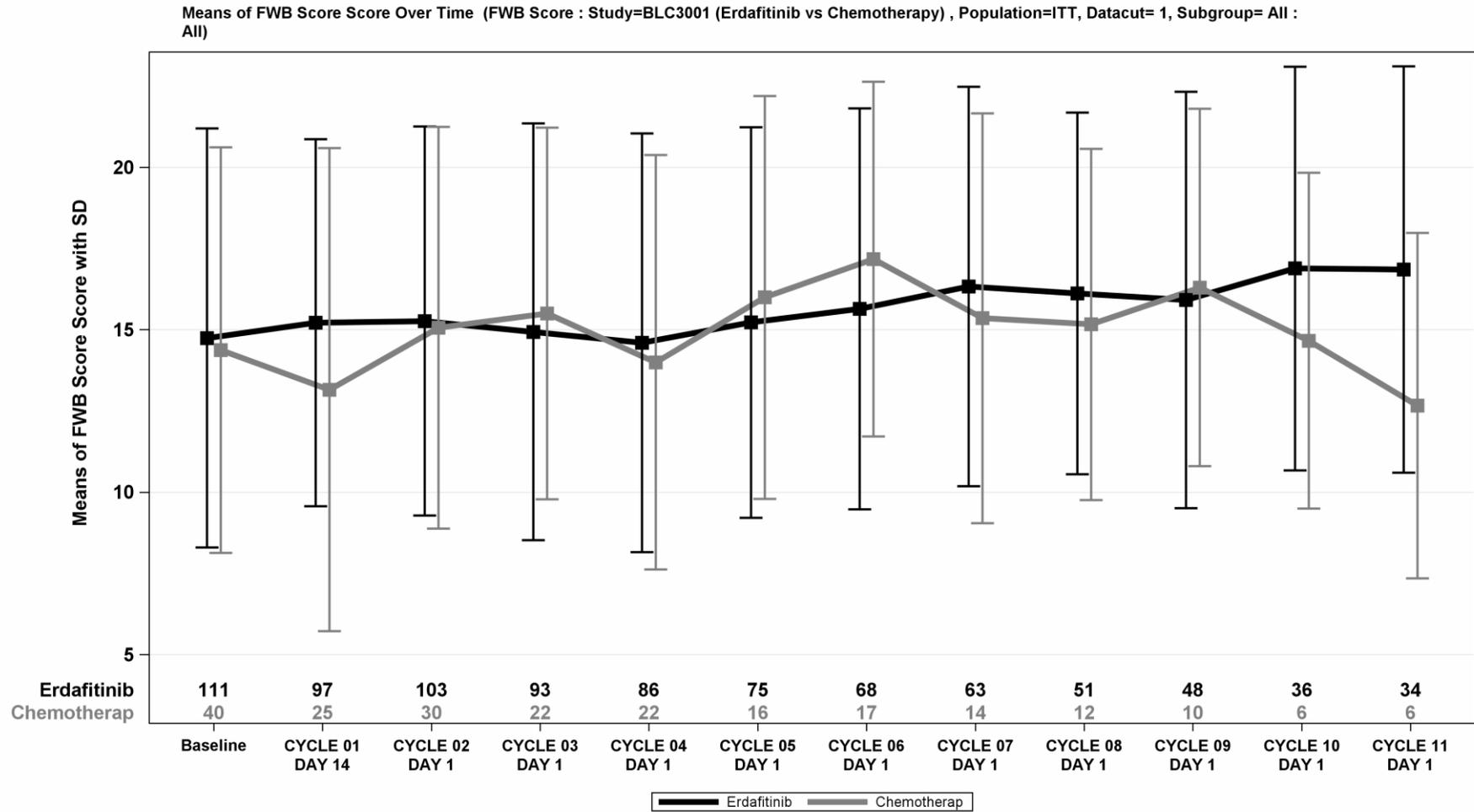


Abbildung 4-17: Verlaufswerte für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden*

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

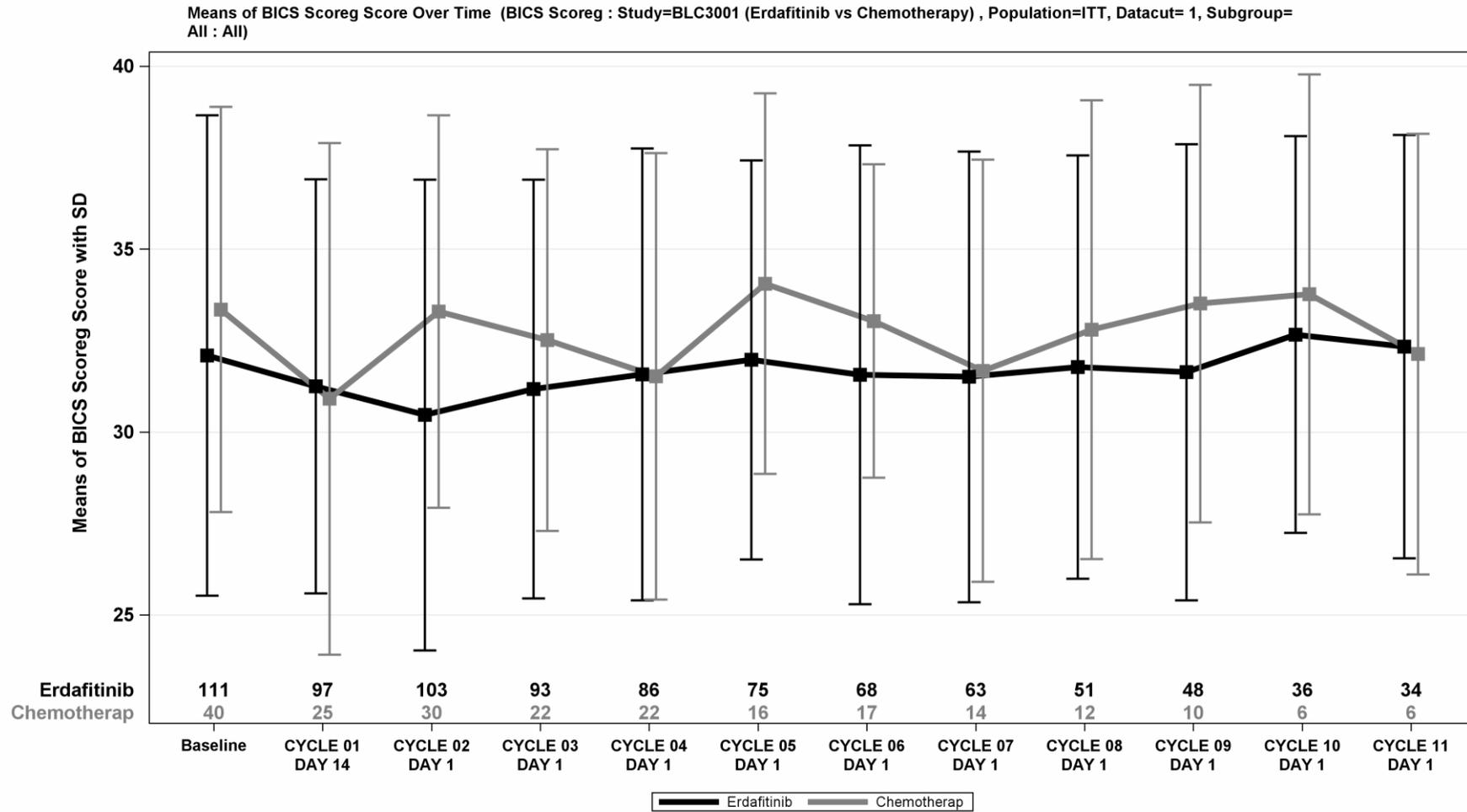


Abbildung 4-18: Verlaufswerte für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Blasenkarzinom-spezifische Symptome*

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

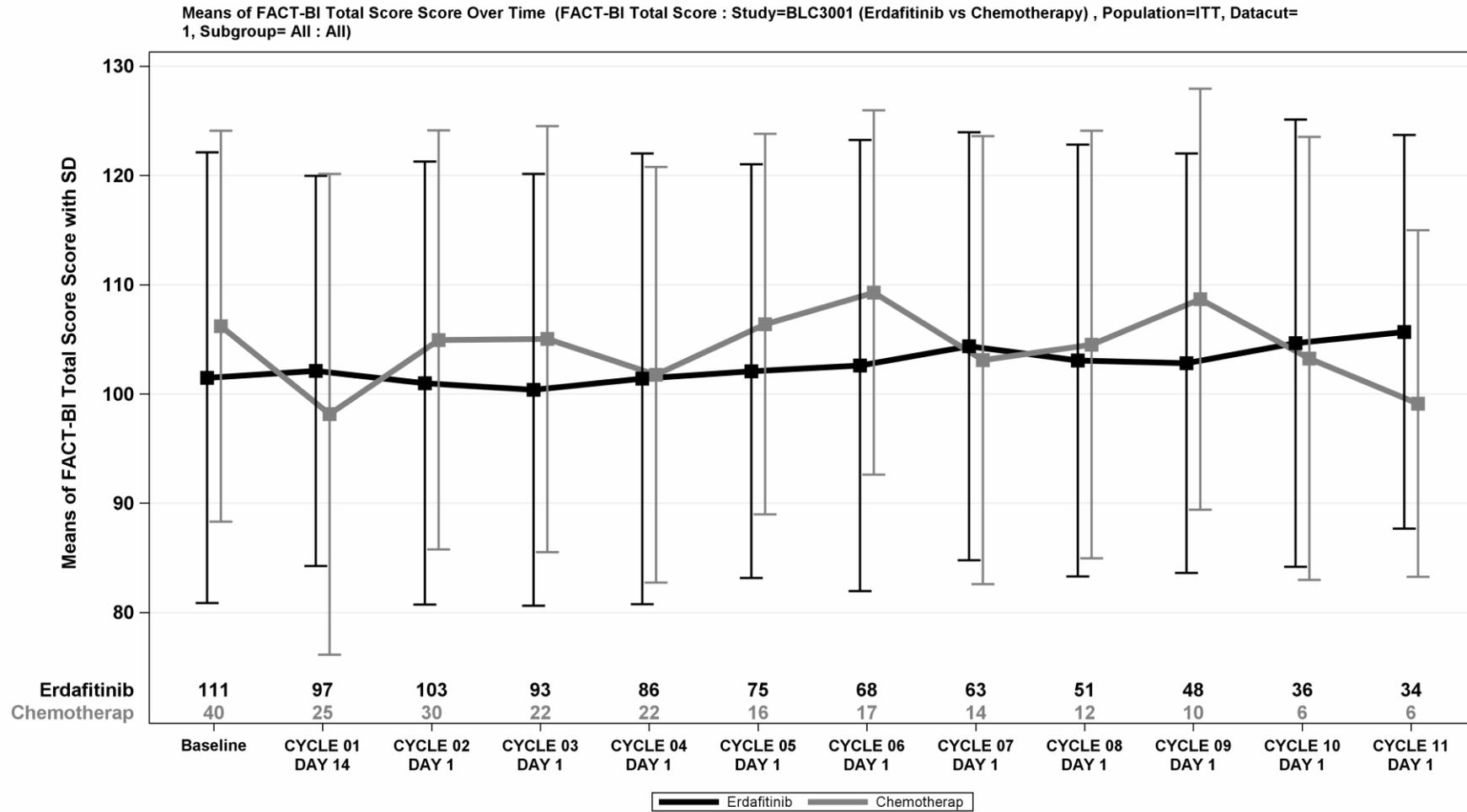


Abbildung 4-19: Verlaufswerte für den Endpunkt *FACT-BI* – *Summenscore FACT-BI*

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

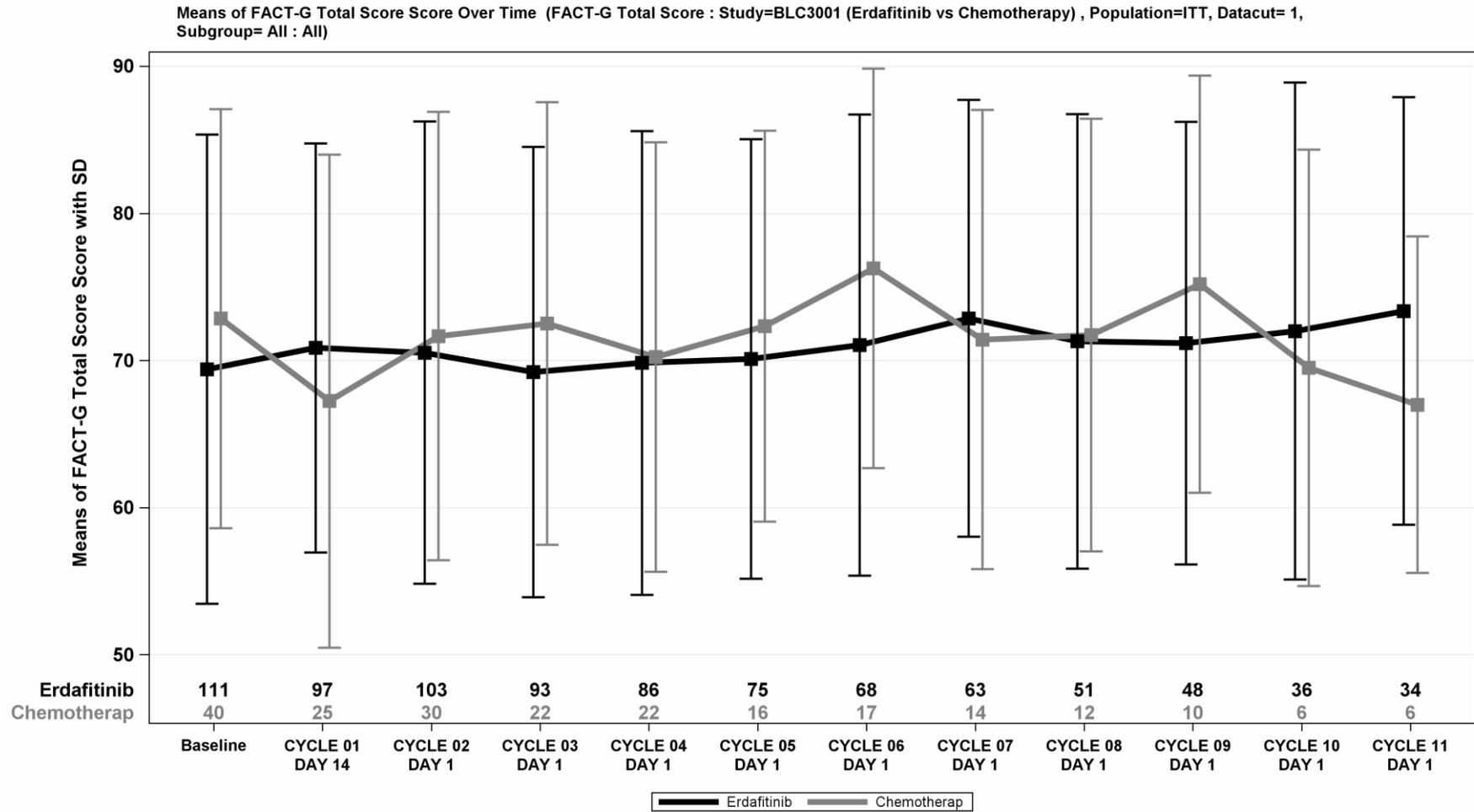


Abbildung 4-20: Verlaufswerte für den Endpunkt *FACT-BI – Summenscore FACT-G*

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

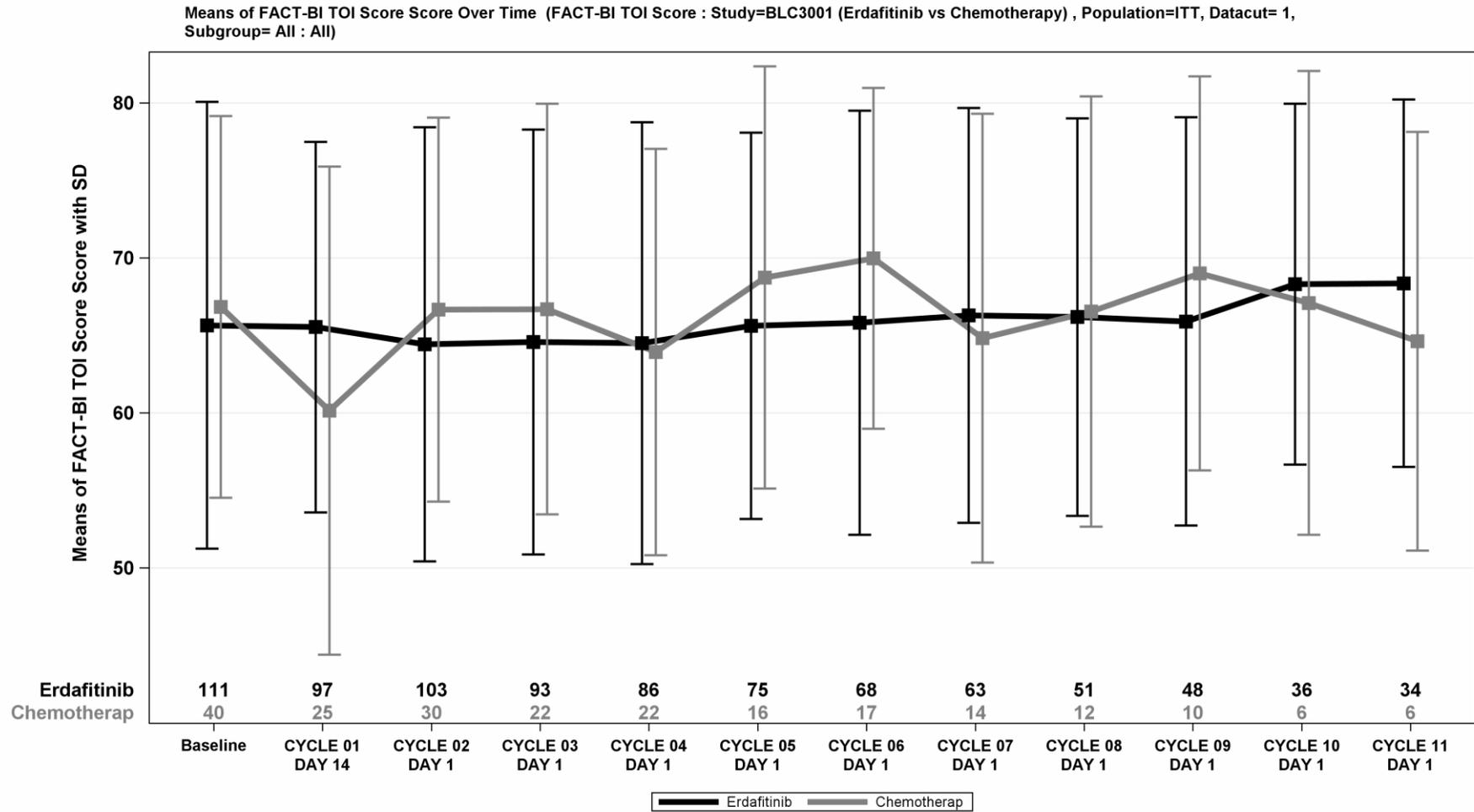


Abbildung 4-21: Verlaufswerte für den Endpunkt *FACT-BI – Summenscore FACT-TOI*

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

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *FACT-BI* Skalen- und Summenscores – *Erstmalige Verbesserung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie THOR

Studie	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Physisches Wohlbefinden – Schwellenwert 4,2 Punkte								
THOR	20/121 (16,5%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	4,27 [1,10; 16,57] p=0,0147	3,89 [1,13; 13,45] p=0,0318	13,90% [4,10%; 23,80%] p=0,0057	3,26 [0,74; 14,35] p=0,1177
Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden – Schwellenwert 4,2 Punkte								
THOR	39/121 (32,2%)	NA [5,55; NA]	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	7,65 [2,21; 26,46] p=0,0003	5,53 [1,79; 17,05] p=0,0029	27,50% [16,10%; 39,00%] p<0,0001	4,43 [1,34; 14,61] p=0,0145
Emotionales Wohlbefinden – Schwellenwert 3,6 Punkte								
THOR	49/121 (40,5%)	6,96 [3,02; NA]	8/51 (15,7%)	NA [6,04; NA]	3,60 [1,55; 8,32] p=0,0020	2,59 [1,31; 5,10] p=0,0060	25,40% [11,20%; 39,50%] p=0,0004	1,89 [0,87; 4,09] p=0,1087
Funktionales Wohlbefinden – Schwellenwert 4,2 Punkte								
THOR	37/121 (30,6%)	NA [4,21; NA]	11/51 (21,6%)	NA [3,48; NA]	1,43 [0,66; 3,10] p=0,3515	1,33 [0,71; 2,48] p=0,3682	7,30% [-7,80%; 22,30%] p=0,3438	0,90 [0,45; 1,81] p=0,7664
Blasenkarzinom-spezifische Symptome – Schwellenwert 7,2 Punkte								
THOR	17/121 (14,0%)	NA [NA; NA]	10/51 (19,6%)	11,07 [4,63; 12,48]	0,58 [0,23; 1,43] p=0,2253	0,64 [0,31; 1,30] p=0,2194	-7,50% [-20,50%; 5,50%] p=0,2567	0,33 [0,13; 0,80] p=0,0147

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

Summenscore FACT-BI – Schwellenwert 23,4 Punkte								
THOR	18/121 (14,9%)	NA [15,21; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	3,19 [0,77; 13,29] p=0,0746	2,97 [0,81; 10,97] p=0,1021	9,50% [0,20%; 18,70%] p=0,0443	2,58 [0,57; 11,61] p=0,2176
Summenscore FACT-G – Schwellenwert 16,2 Punkte								
THOR	18/121 (14,9%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	3,63 [0,90; 14,59] p=0,0384	3,41 [0,94; 12,30] p=0,0611	11,60% [2,00%; 21,20%] p=0,0184	2,95 [0,66; 13,18] p=0,1563
Summenscore TOI – Schwellenwert 15,6 Punkte								
THOR	18/121 (14,9%)	NA [NA; NA]	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	2,58 [0,76; 8,72] p=0,0902	2,48 [0,79; 7,79] p=0,1197	9,70% [-0,60%; 20,10%] p=0,0660	2,18 [0,63; 7,57] p=0,2203
<p>a: ITT der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell</p> <p>Abkürzungen: FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TOI: Trial Outcome Index</p> <p>Quelle: (2)</p>								

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACT-BI – Subskala Physisches Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte* im Behandlungsarm 20 Ereignisse (16,5%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (3,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,27 [1,10; 16,57]; p=0,0147), das Relative Risiko (RR=3,89 [1,13; 13,45]; p=0,0318) und die Risikodifferenz (RD=13,90% [4,10%; 23,80%]; p=0,0057) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,26 [0,74; 14,35]; p=0,1177).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACT-BI – Subskala Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte* im Behandlungsarm 39 Ereignisse (32,2%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (5,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=7,65 [2,21; 26,46]; p=0,0003), das Relative Risiko (RR=5,53 [1,79; 17,05]; p=0,0029) und die Risikodifferenz (RD=27,50% [16,10%; 39,00%]; p<0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=4,43 [1,34; 14,61]; p=0,0145).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACT-BI – Subskala Emotionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 3,6 Punkte* im Behandlungsarm 49 Ereignisse (40,5%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (15,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,60 [1,55; 8,32]; p=0,0020), das Relative Risiko (RR=2,59 [1,31; 5,10]; p=0,0060) und die Risikodifferenz (RD=25,40% [11,20%; 39,50%]; p=0,0004) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,96 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,89 [0,87; 4,09]; p=0,1087).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte* im Behandlungsarm 37 Ereignisse (30,6%) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (21,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,45; 1,81]; p=0,7664).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACT-BI – Subskala Blasenkarzinom-spezifische Symptome – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 7,2 Punkte* im Behandlungsarm 17 Ereignisse (14,0%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (19,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 11,07 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=0,33 [0,13; 0,80]; p=0,0147).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACT-BI – Summenscore FACT-BI – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 23,4 Punkte* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (14,9%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (3,9%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=9,50% [0,20%; 18,70%]; p=0,0443). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,58 [0,57; 11,61]; p=0,2176).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACT-BI – Summenscore FACT-G – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 16,2 Punkte* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (14,9%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (3,9%). Für das Odds Ratio (OR=3,63 [0,90; 14,59]; p=0,0384) und die Risikodifferenz (RD=11,60% [2,00%; 21,20%]; p=0,0184) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,95 [0,66; 13,18]; p=0,1563).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACT-BI – Summenscore FACT-TOI – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (14,9%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (5,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,18 [0,63; 7,57]; p=0,2203).

Die Abbildung 4-22 bis Abbildung 4-29 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte zum *FACT-BI Subskala – Erstmalige Verbesserung*.

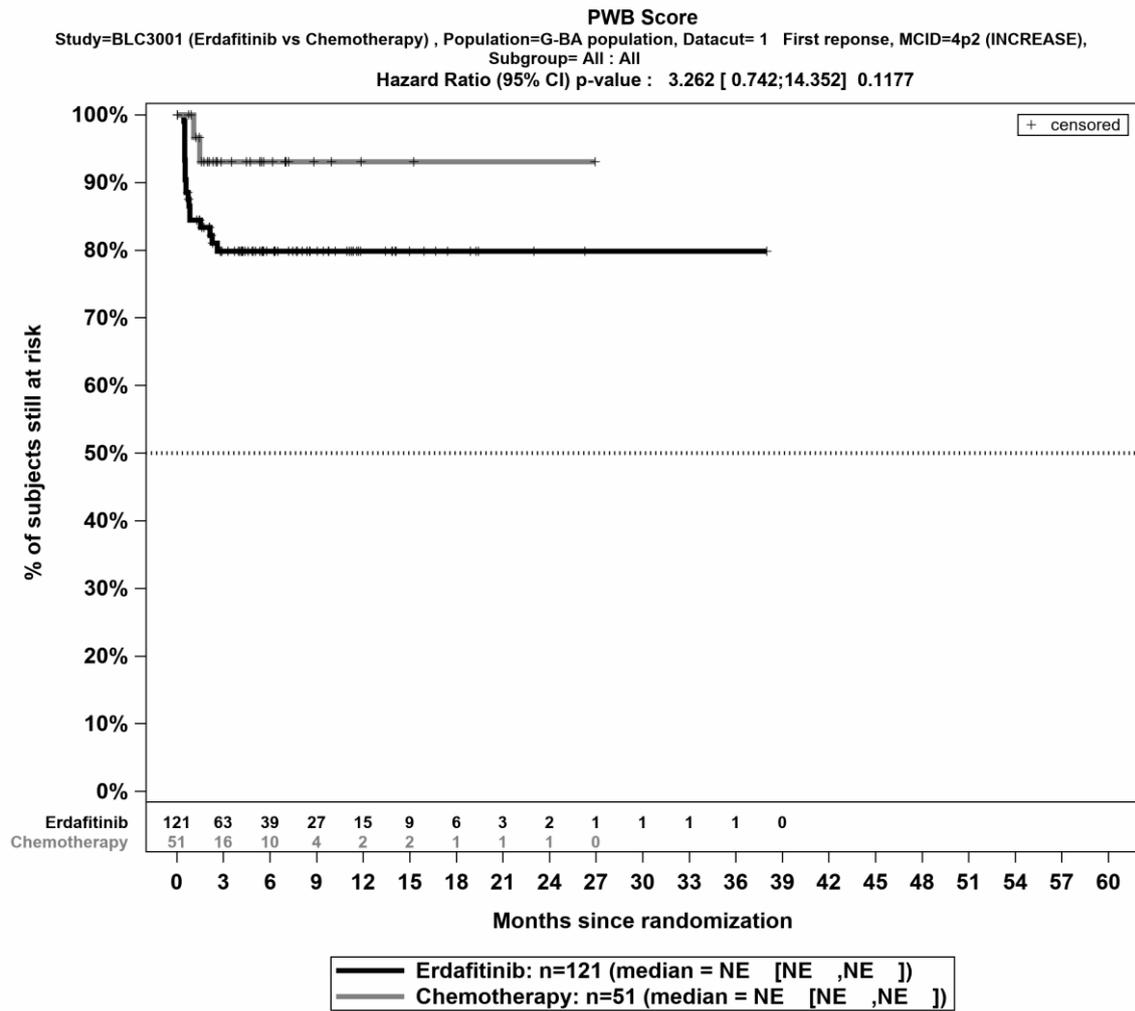


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Physisches Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte*, Studie THOR

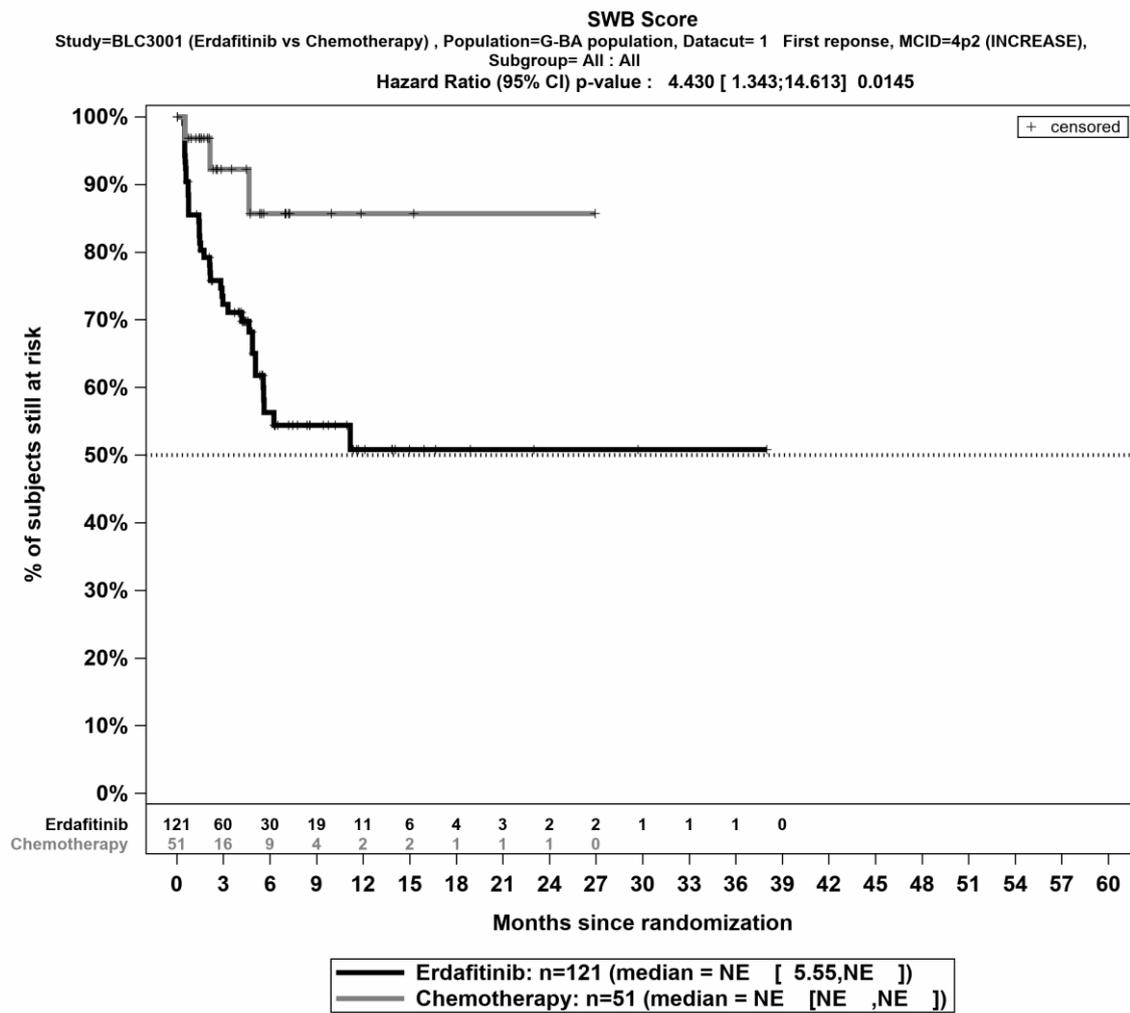


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte*, Studie THOR

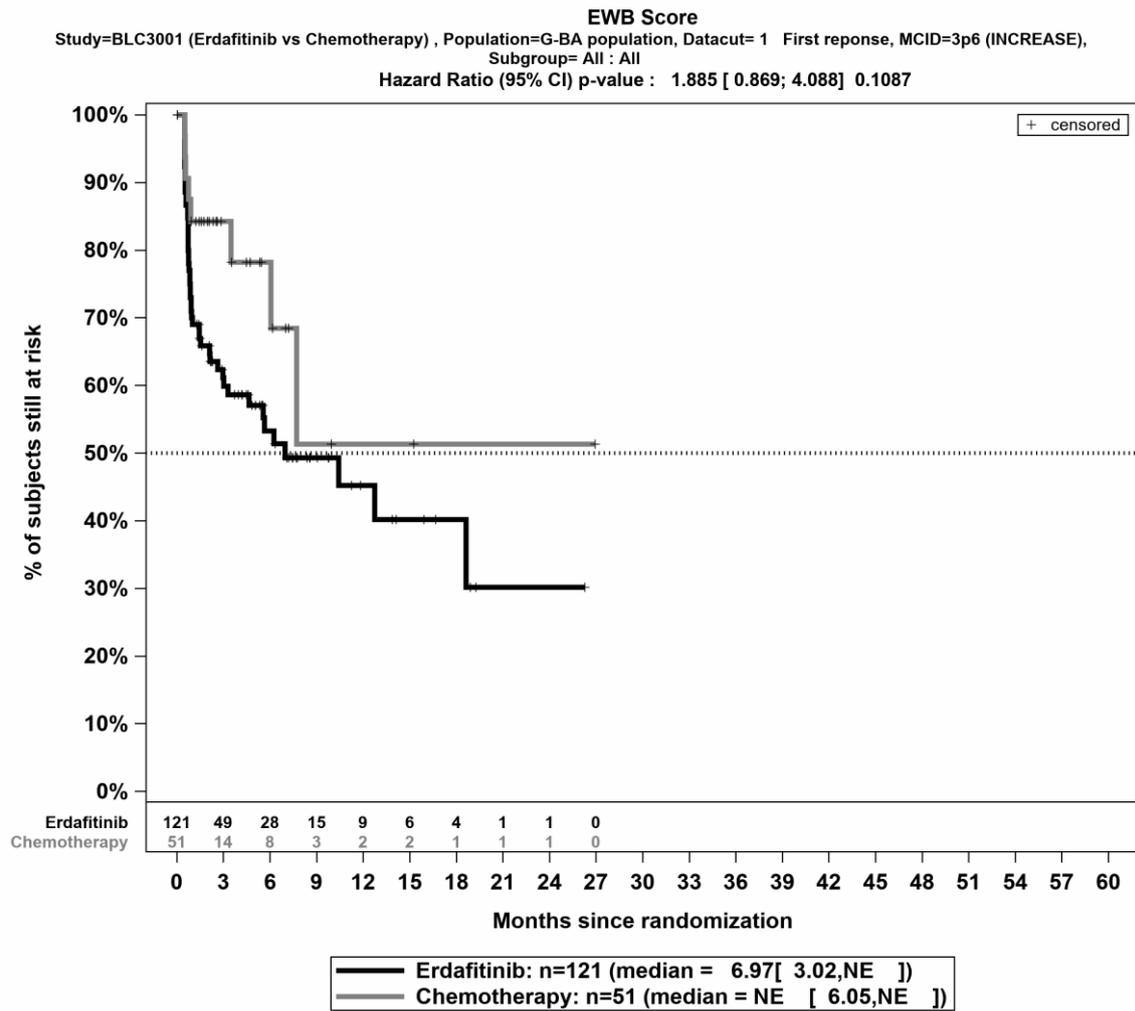


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Emotionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 3,6 Punkte*, Studie THOR

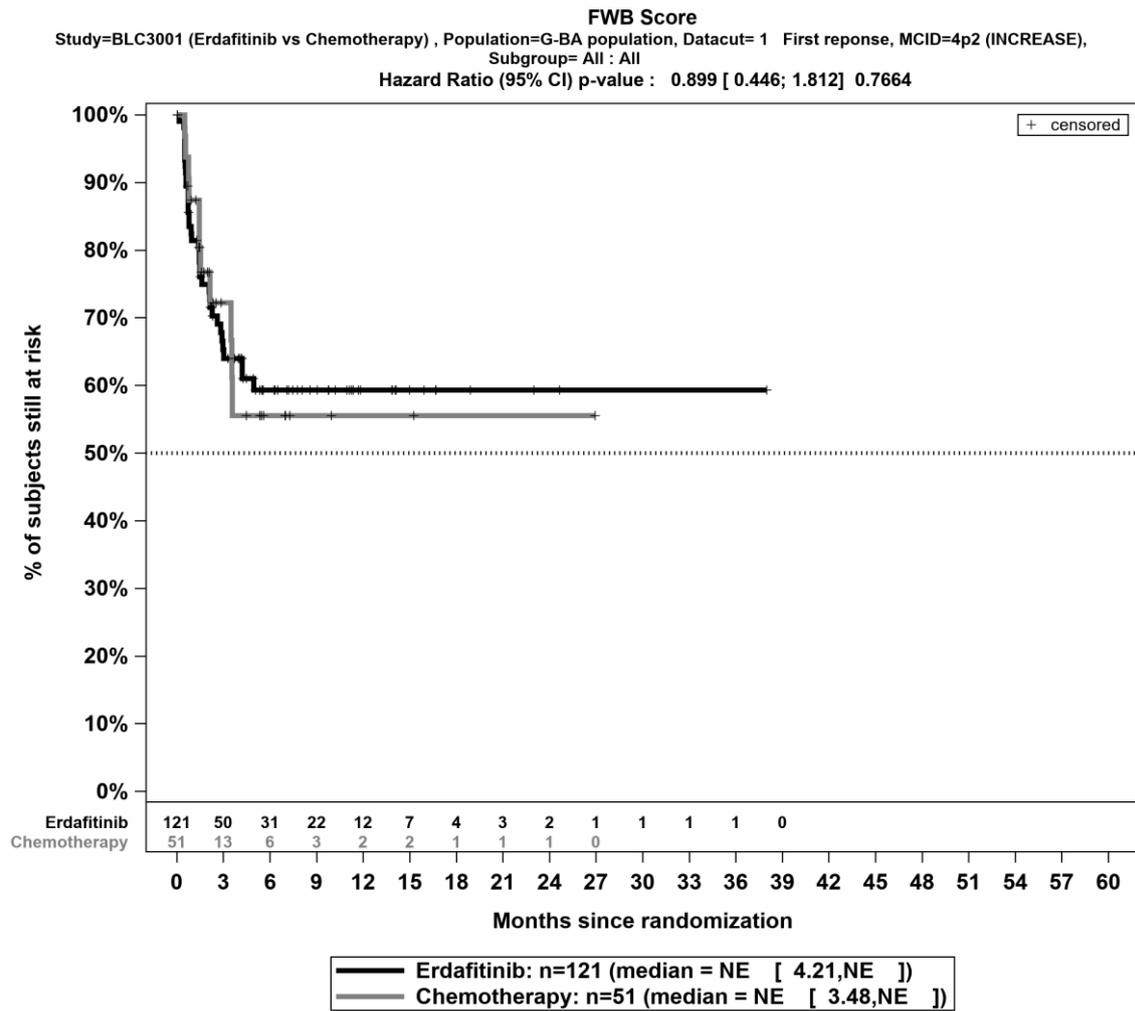


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte*, Studie THOR

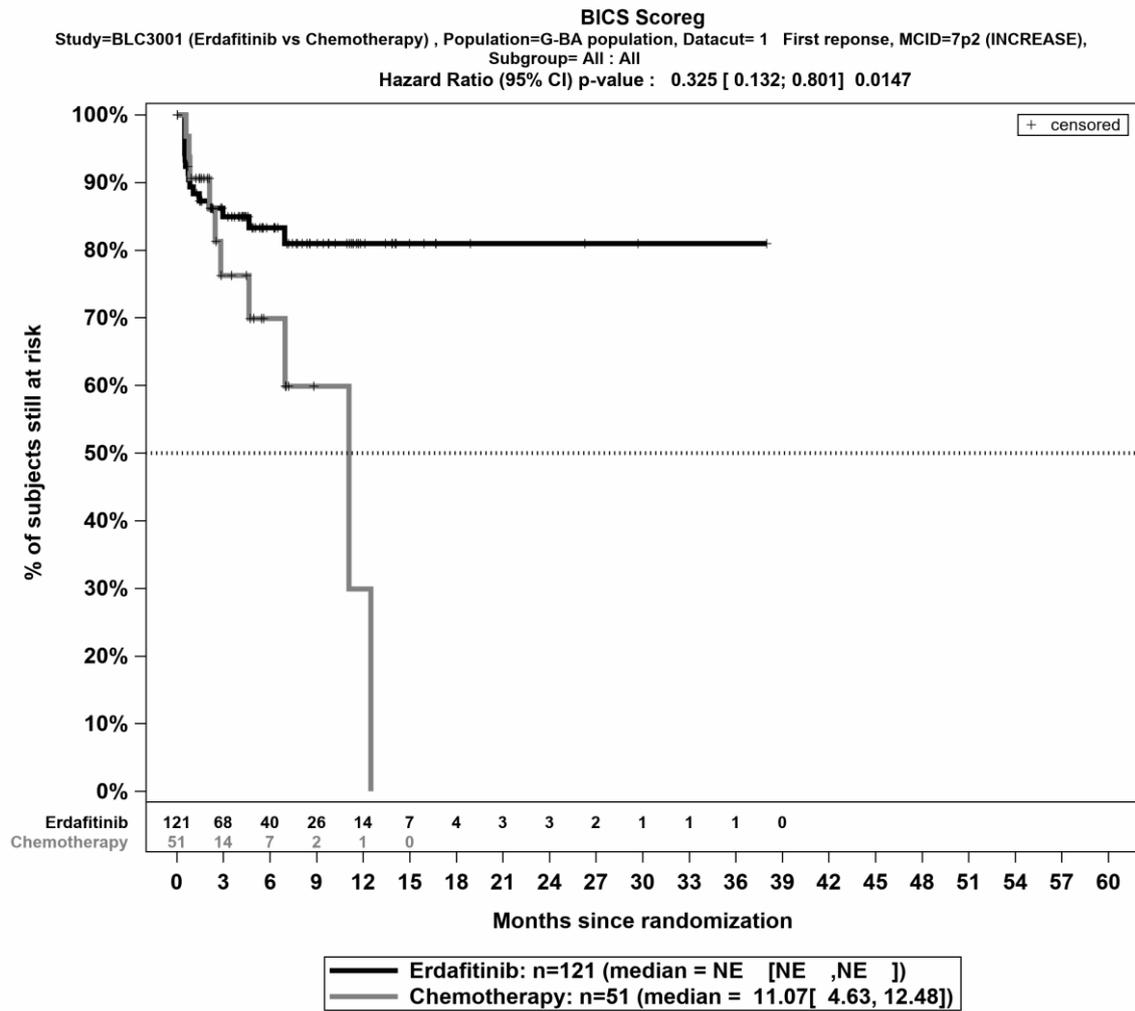


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Blasenkarzinom-spezifische Symptome – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,2 Punkte*, Studie THOR

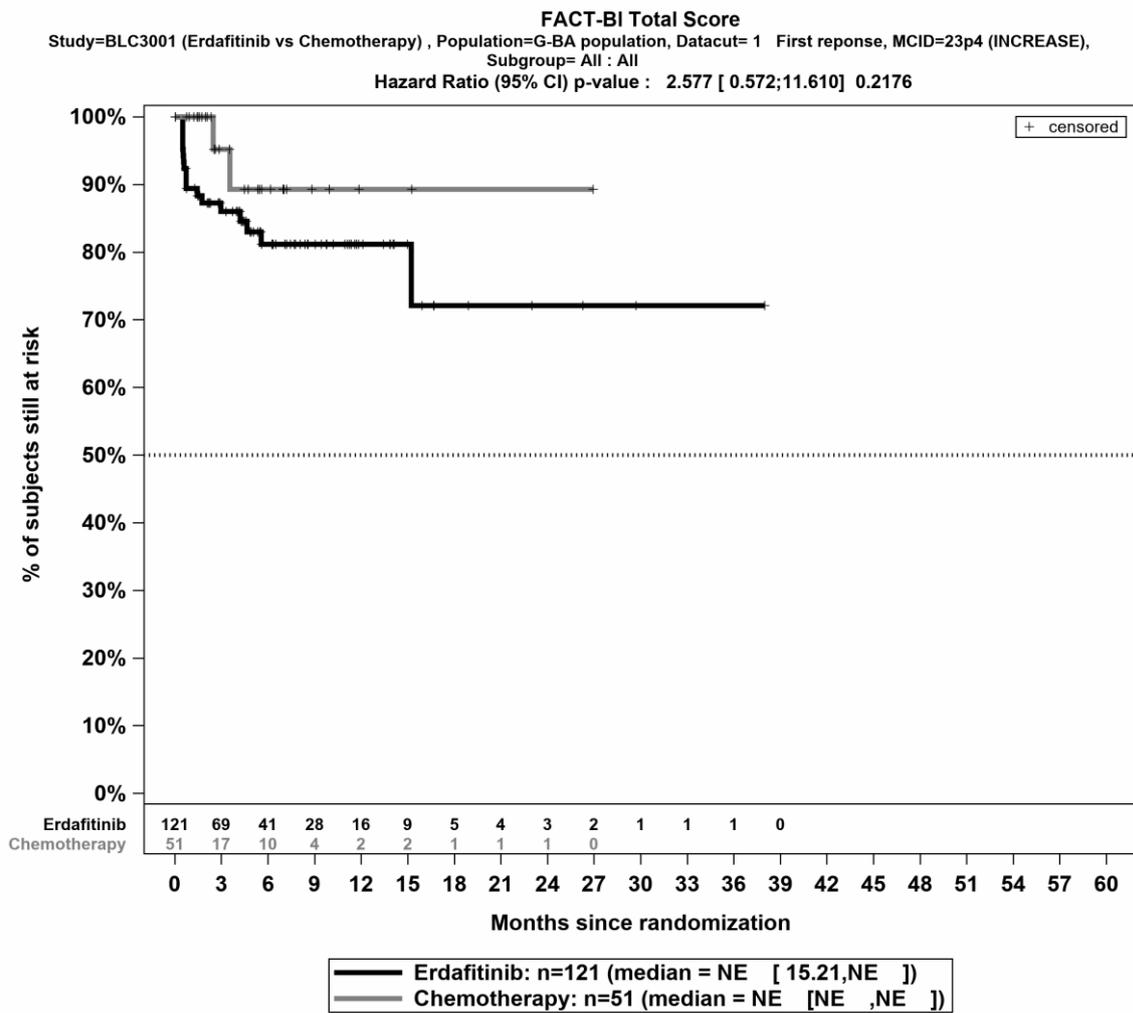


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Summenscore FACT-BI – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 23,4 Punkte*, Studie THOR

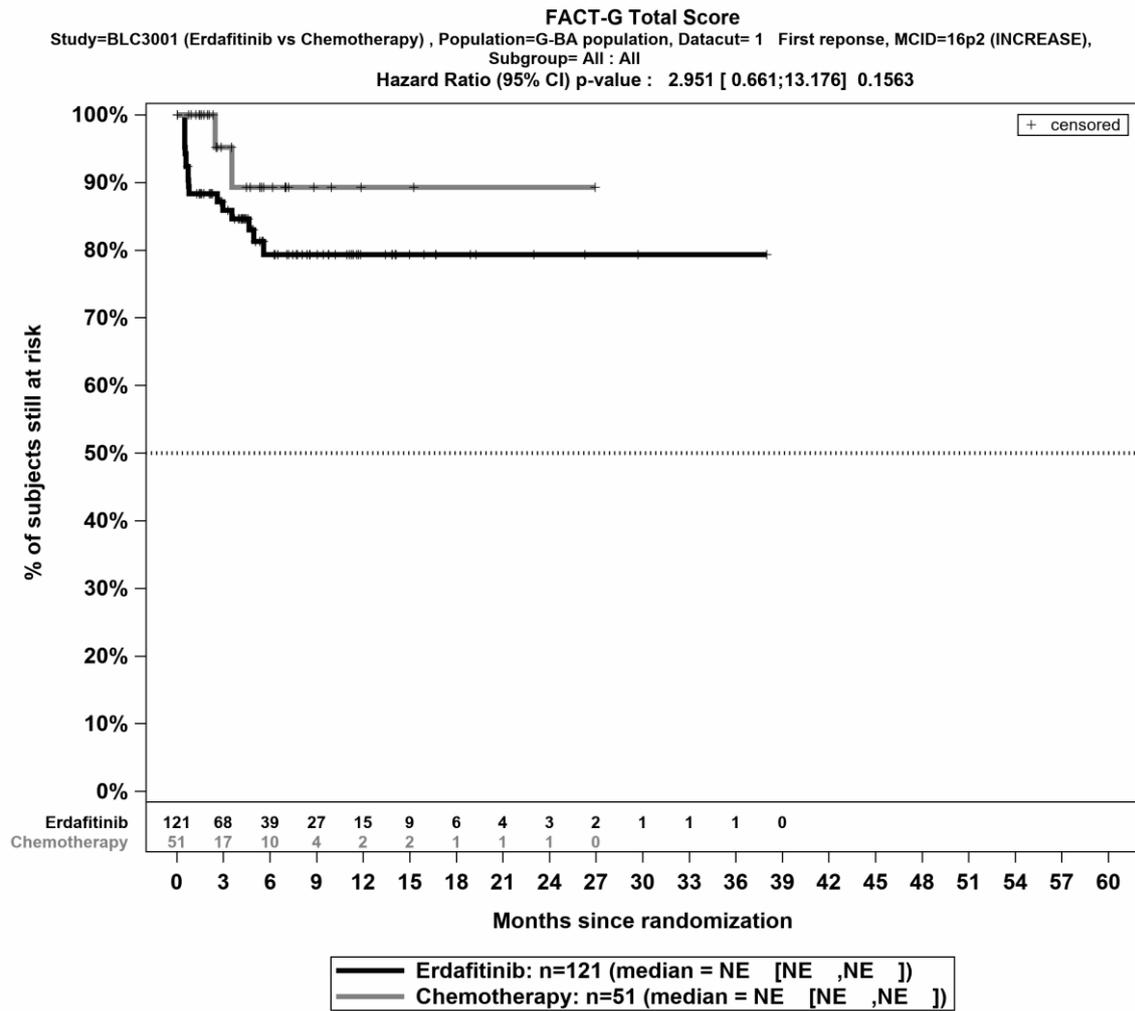


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Summenscore FACT-G – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 16,2 Punkte*, Studie THOR

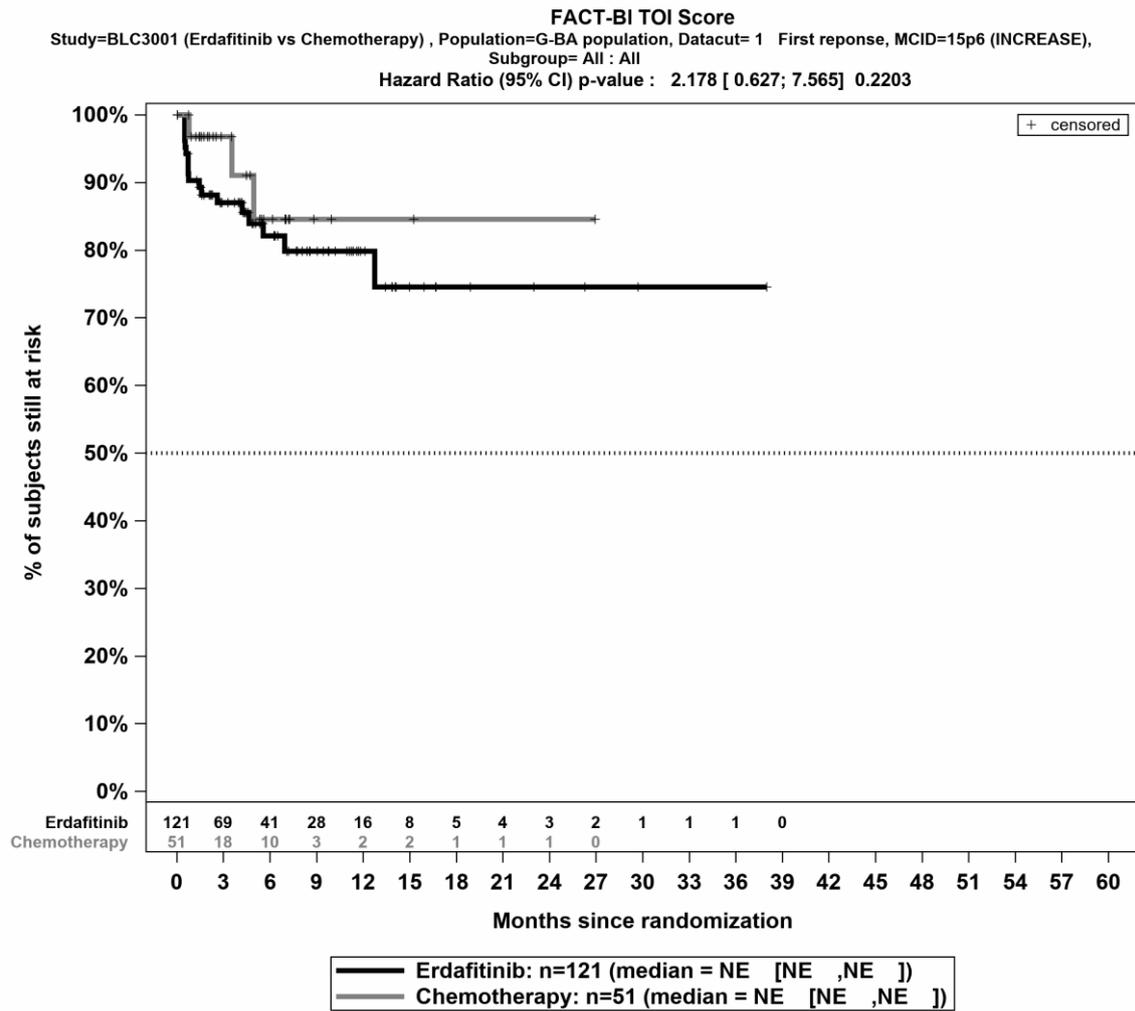


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Summenscore FACT-TOI – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte*, Studie THOR

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *FACT-BI* Skalen- und Summenscores – *Erstmalige Verschlechterung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie THOR

Studie	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] (Monate) ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Physisches Wohlbefinden – Schwellenwert 4,2 Punkte								
THOR	48/121 (39,7%)	6,96 [5,55; 13,44]	17/51 (33,3%)	5,58 [1,45; NA]	1,09 [0,52; 2,28] p=0,8277	1,05 [0,67; 1,65] p=0,8284	1,80% [-13,90%; 17,40%] p=0,8252	0,57 [0,32; 1,03] p=0,0645
Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden – Schwellenwert 4,2 Punkte								
THOR	40/121 (33,1%)	20,04 [5,75; NA]	13/51 (25,5%)	NA [1,45; NA]	1,35 [0,64; 2,85] p=0,4351	1,24 [0,71; 2,17] p=0,4479	6,30% [-9,20%; 21,80%] p=0,4262	0,75 [0,39; 1,43] p=0,3782
Emotionales Wohlbefinden – Schwellenwert 3,6 Punkte								
THOR	49/121 (40,5%)	6,24 [4,21; 16,62]	15/51 (29,4%)	6,74 [1,74; NA]	1,48 [0,70; 3,13] p=0,2940	1,28 [0,78; 2,10] p=0,3251	8,40% [-7,20%; 23,90%] p=0,2911	0,91 [0,50; 1,66] p=0,7567
Funktionales Wohlbefinden – Schwellenwert 4,2 Punkte								
THOR	52/121 (43,0%)	6,31 [3,55; 9,43]	18/51 (35,3%)	2,33 [1,74; 5,58]	1,24 [0,60; 2,56] p=0,5632	1,13 [0,75; 1,70] p=0,5569	4,80% [-11,20%; 20,90%] p=0,5539	0,60 [0,34; 1,06] p=0,0762
Blasenkarzinom-spezifische Symptome – Schwellenwert 7,2 Punkte								
THOR	46/121 (38,0%)	7,00 [4,21; NA]	13/51 (25,5%)	8,35 [2,14; NA]	1,84 [0,86; 3,96] p=0,1158	1,49 [0,89; 2,47] p=0,1280	12,70% [-2,40%; 27,90%] p=0,0999	1,08 [0,57; 2,05] p=0,8159

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

Summenscore FACT-BI – Schwellenwert 23,4 Punkte								
THOR	28/121 (23,1%)	NA [9,43; NA]	14/51 (27,5%)	4,89 [2,96; NA]	0,73 [0,33; 1,61] p=0,4365	0,80 [0,46; 1,38] p=0,4233	-5,70% [-20,30%; 8,90%] p=0,4417	0,47 [0,24; 0,93] p=0,0310
Summenscore FACT-G – Schwellenwert 16,2 Punkte								
THOR	30/121 (24,8%)	NA [9,04; NA]	17/51 (33,3%)	4,17 [1,41; NA]	0,55 [0,25; 1,19] p=0,1309	0,68 [0,42; 1,10] p=0,1126	-11,40% [-26,40%; 3,60%] p=0,1370	0,36 [0,19; 0,69] p=0,0018
Summenscore FACT-TOI – Schwellenwert 15,6 Punkte								
THOR	41/121 (33,9%)	9,43 [5,75; NA]	16/51 (31,4%)	4,21 [2,07; NA]	0,90 [0,42; 1,91] p= 0,7792	0,93 [0,58; 1,50] p= 0,7738	-2,20% [-17,40%; 13,0%] p=0,7772	0,53 [0,29; 0,99] p=0,0462
<p>a: ITT der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell</p> <p>Abkürzungen: FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TOI: Trial Outcome Index</p> <p>Quelle: (2)</p>								

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACT-BI – Subskala Physisches Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte* im Behandlungsarm 48 Ereignisse (39,7%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (33,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,96 Monate im Behandlungsarm und 5,58 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,57 [0,32; 1,03]; p=0,0645).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACT-BI – Subskala Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte* im Behandlungsarm 40 Ereignisse (33,1%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (25,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 20,04 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,75 [0,39; 1,43]; p=0,3782).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACT-BI – Subskala Emotionales Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 3,6 Punkte* im Behandlungsarm 49 Ereignisse (40,5%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (29,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,24 Monate im Behandlungsarm und 6,74 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,50; 1,66]; p=0,7567).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte* im Behandlungsarm 52 Ereignisse (43,0%) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (35,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,31 Monate im Behandlungsarm und 2,33 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,34; 1,06]; p=0,0762).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACT-BI – Subskala Blasenkarzinom-spezifische Symptome – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 7,2 Punkte* im Behandlungsarm 46 Ereignisse (38,0%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (25,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,00 Monate im Behandlungsarm und 8,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,57; 2,05]; p=0,8159).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACT-BI – Summenscore FACT-BI – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4 Punkte* im Behandlungsarm 28 Ereignisse (23,1%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (27,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 4,89 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,47 [0,24; 0,93]; p=0,0310).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACT-BI – Summenscore FACT-G – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 16,2 Punkte* im Behandlungsarm 30 Ereignisse (24,8%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (33,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 4,17 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,36 [0,19; 0,69]; p=0,0018).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACT-BI – Summenscore FACT-TOI – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte* im Behandlungsarm 41 Ereignisse (33,9%) und im Kontrollarm 16 Ereignisse (31,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,43 Monate im Behandlungsarm und 4,21 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,53 [0,29; 0,99]; p=0,0462).

Die Abbildung 4-30 bis Abbildung 4-37 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte zum *FACT-BI – Subskala – Erstmalige Verschlechterung*.

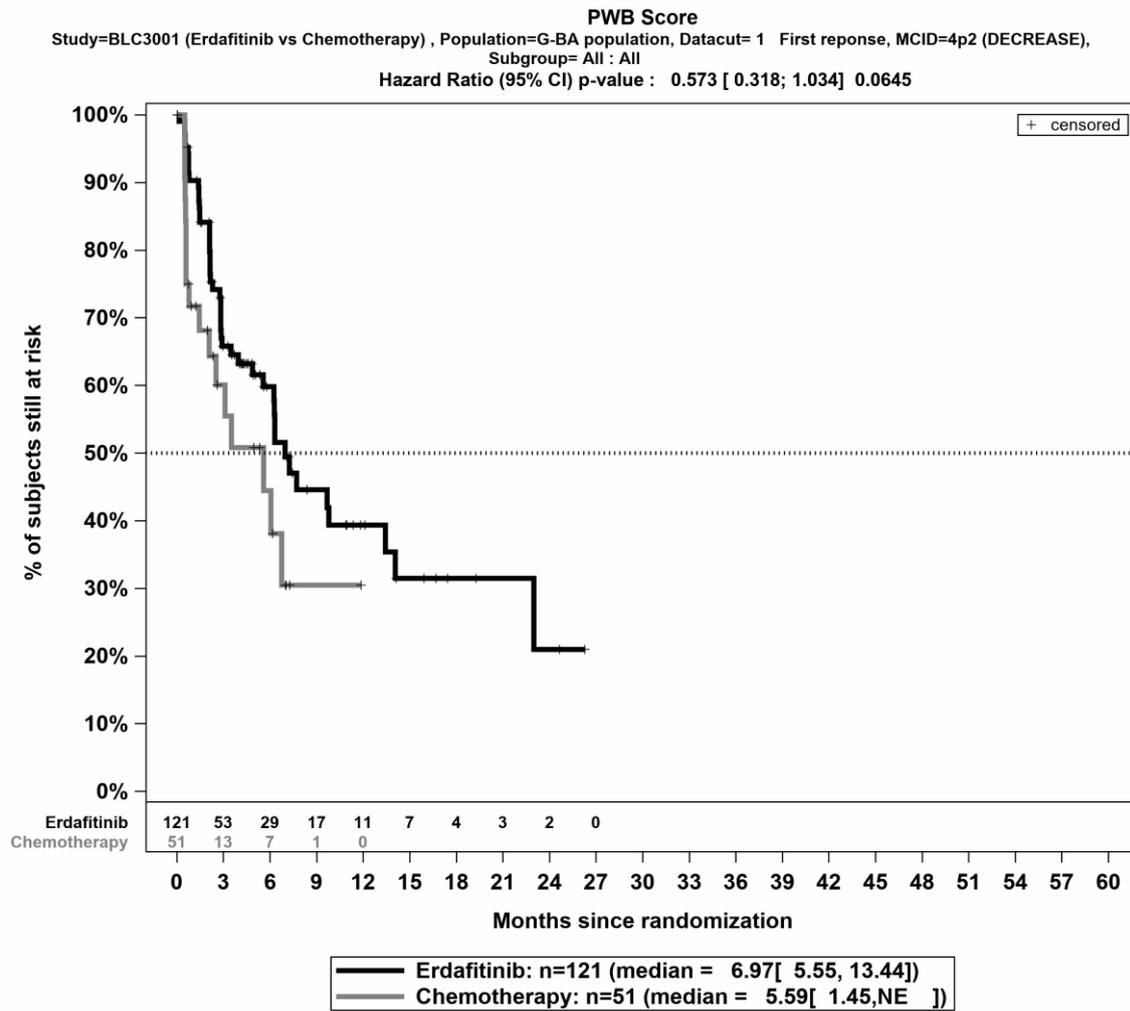


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Physisches Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte*, Studie THOR

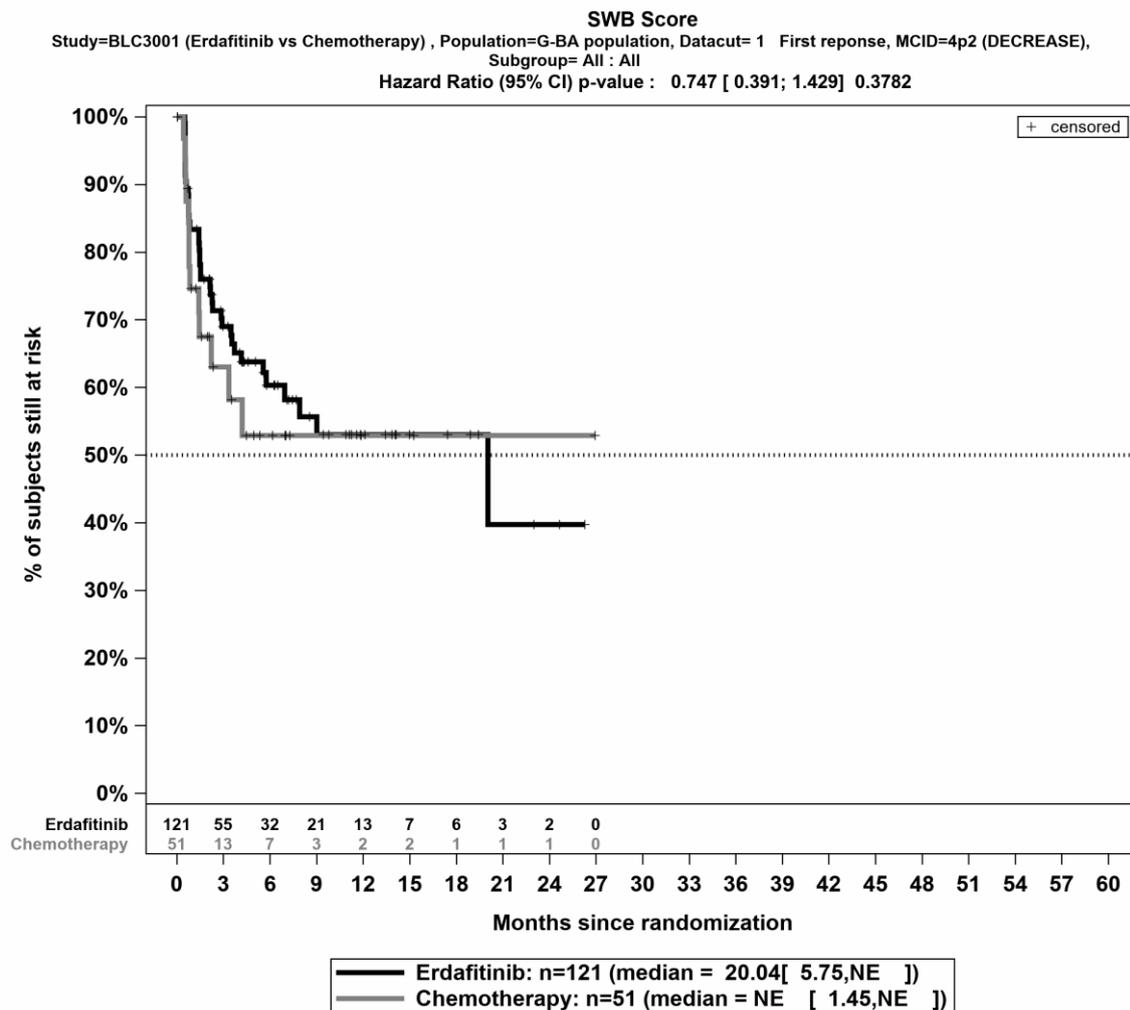


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte*, Studie THOR

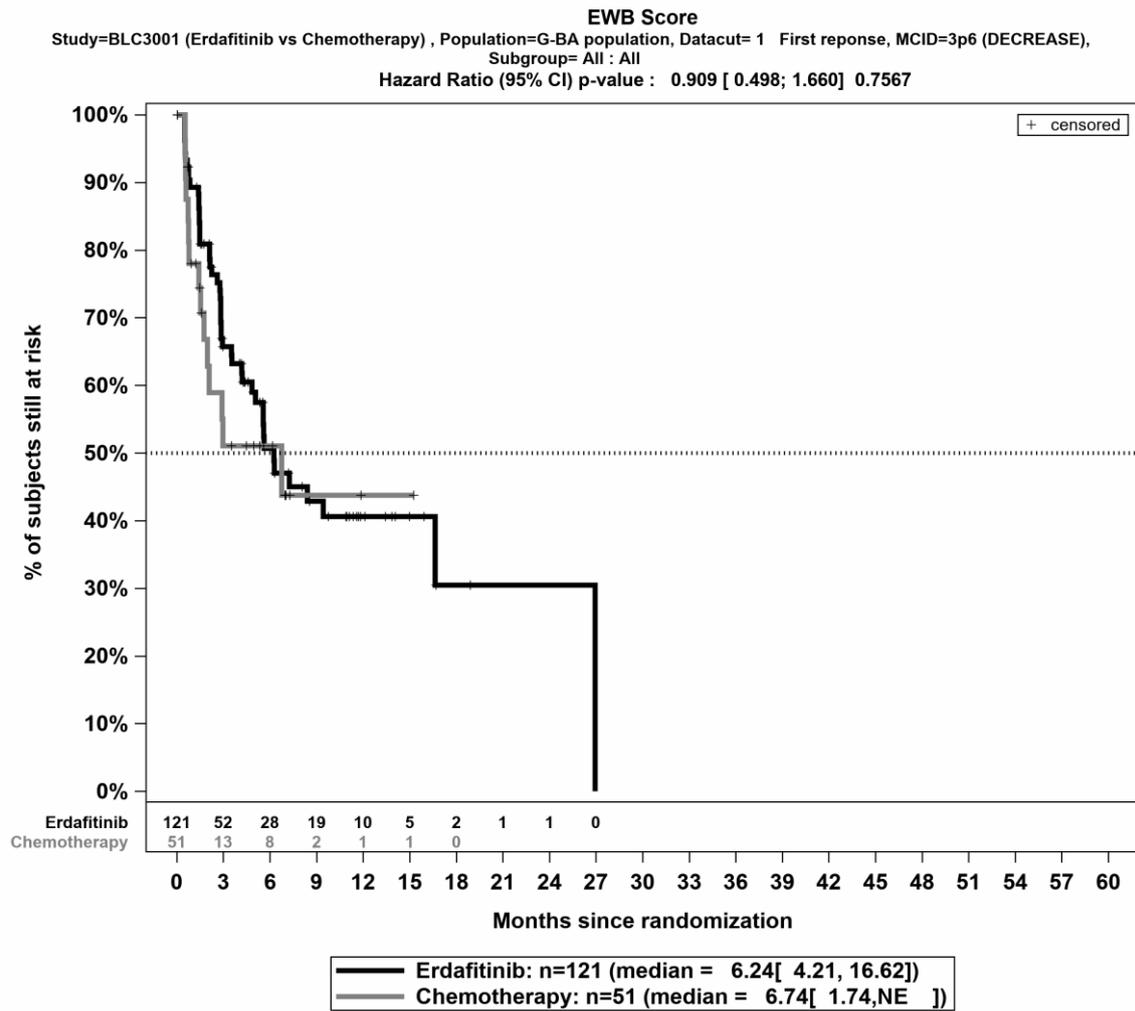


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Emotionales Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6 Punkte*, Studie THOR

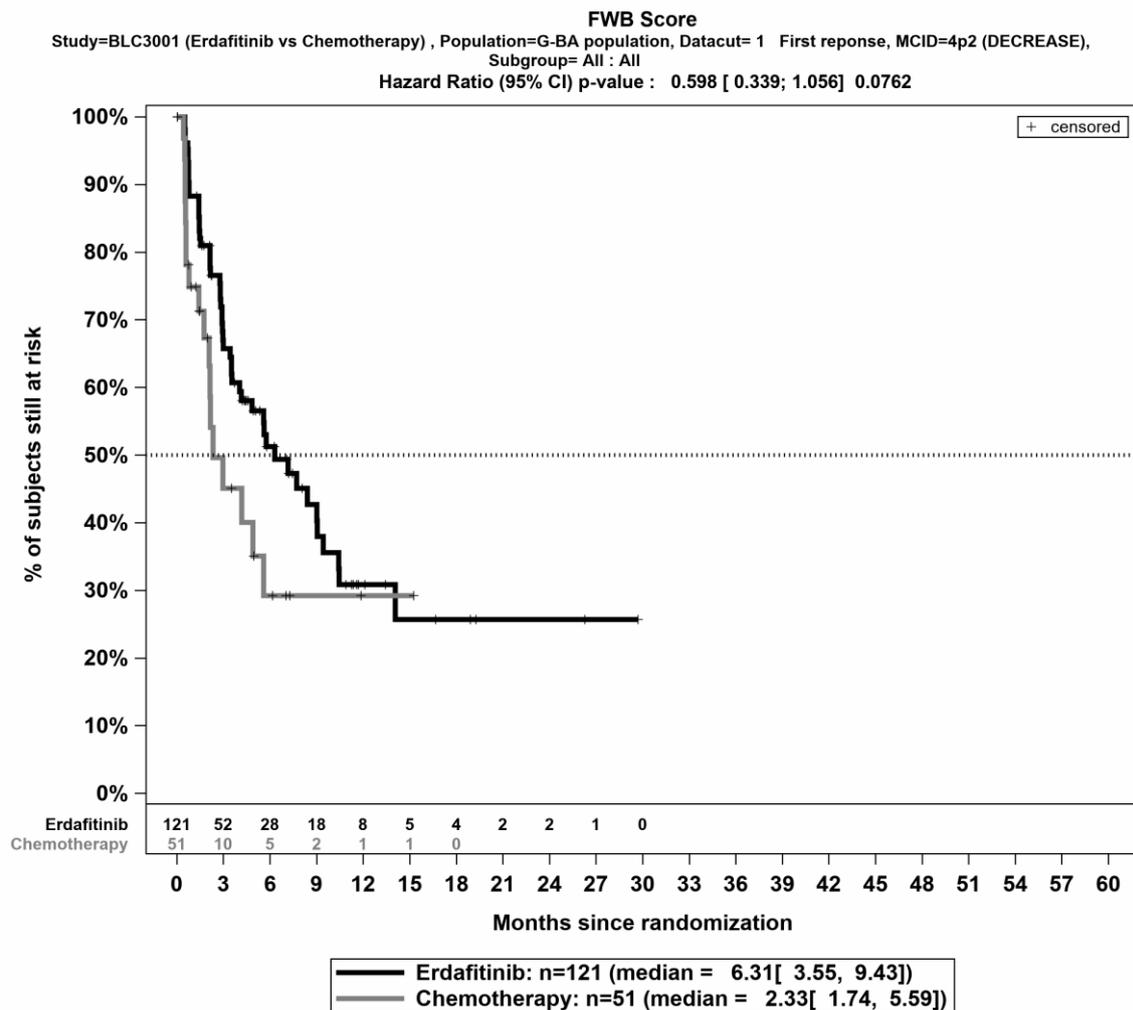


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte*, Studie THOR

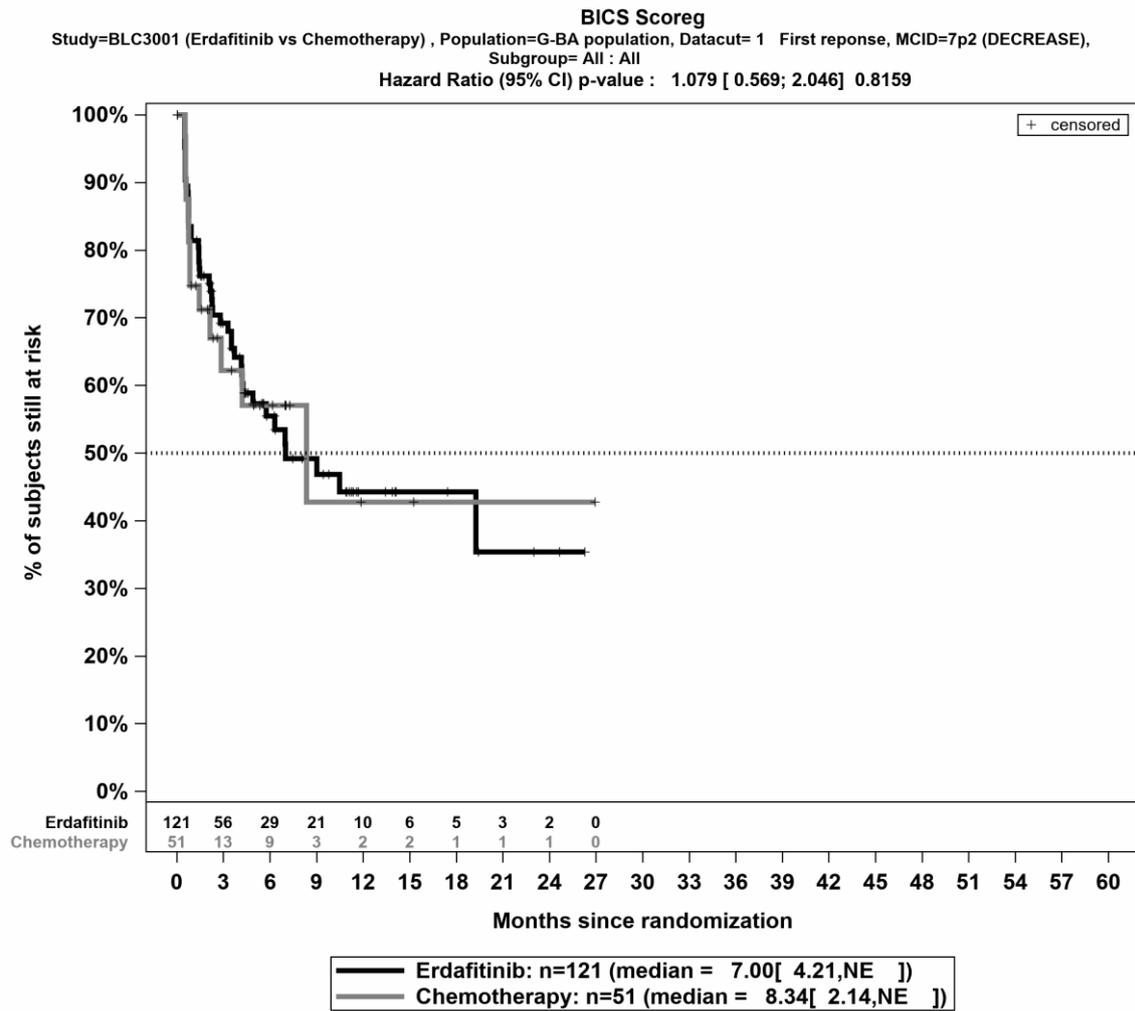


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Blasenkarzinom-spezifische Symptome – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2 Punkte*, Studie THOR

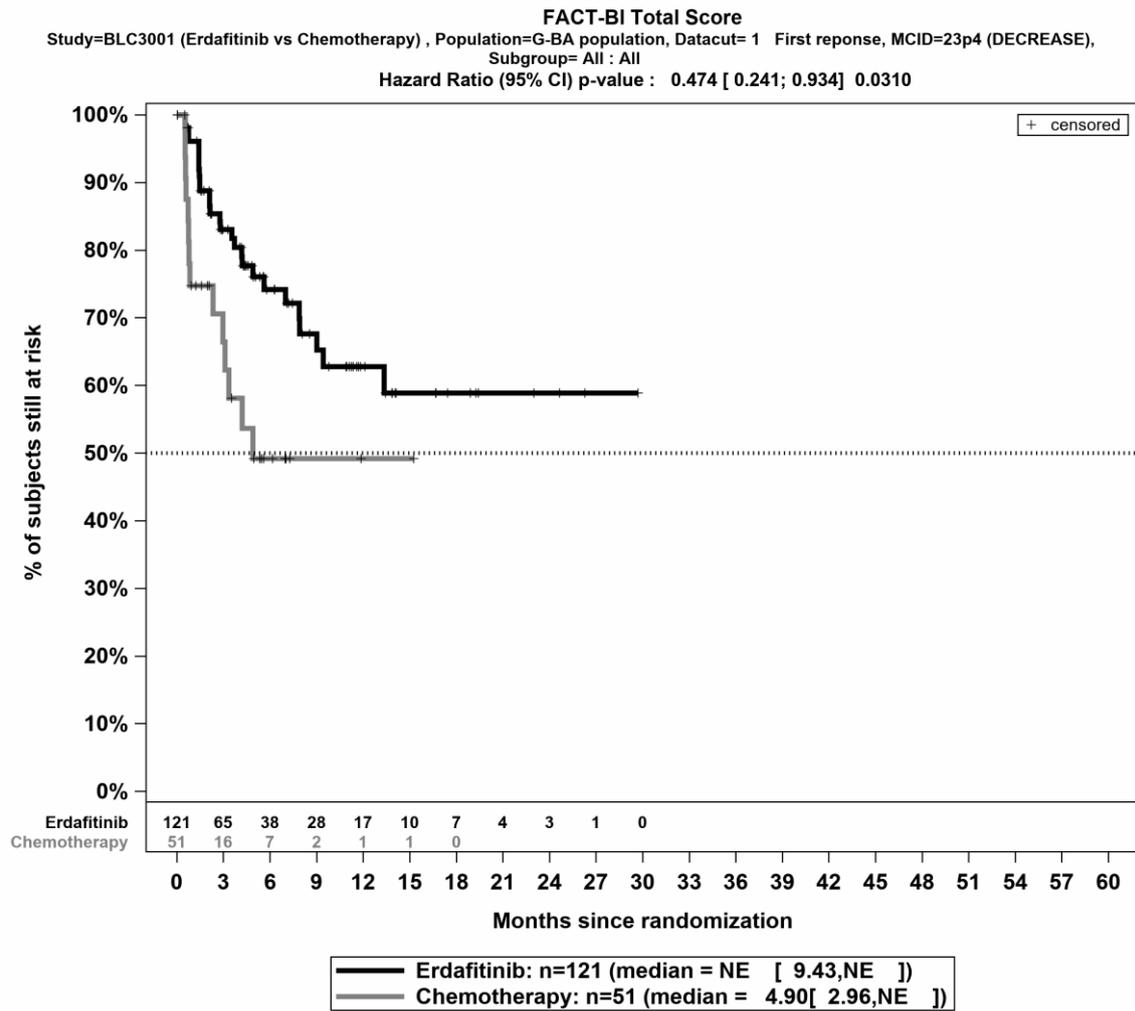


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Summenscore FACT-BI – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4 Punkte*, Studie THOR

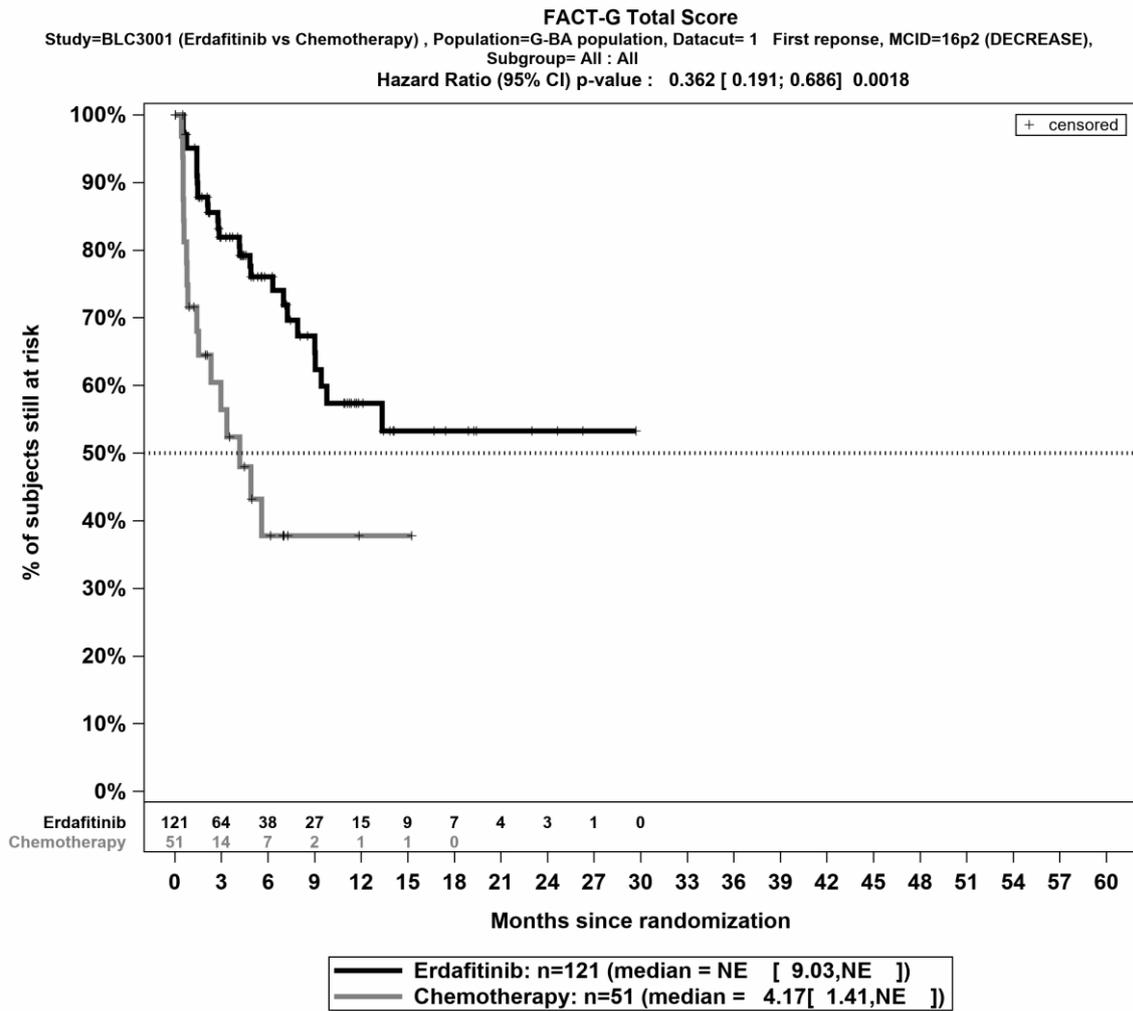


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Summenscore FACT-G – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 16,2 Punkte*

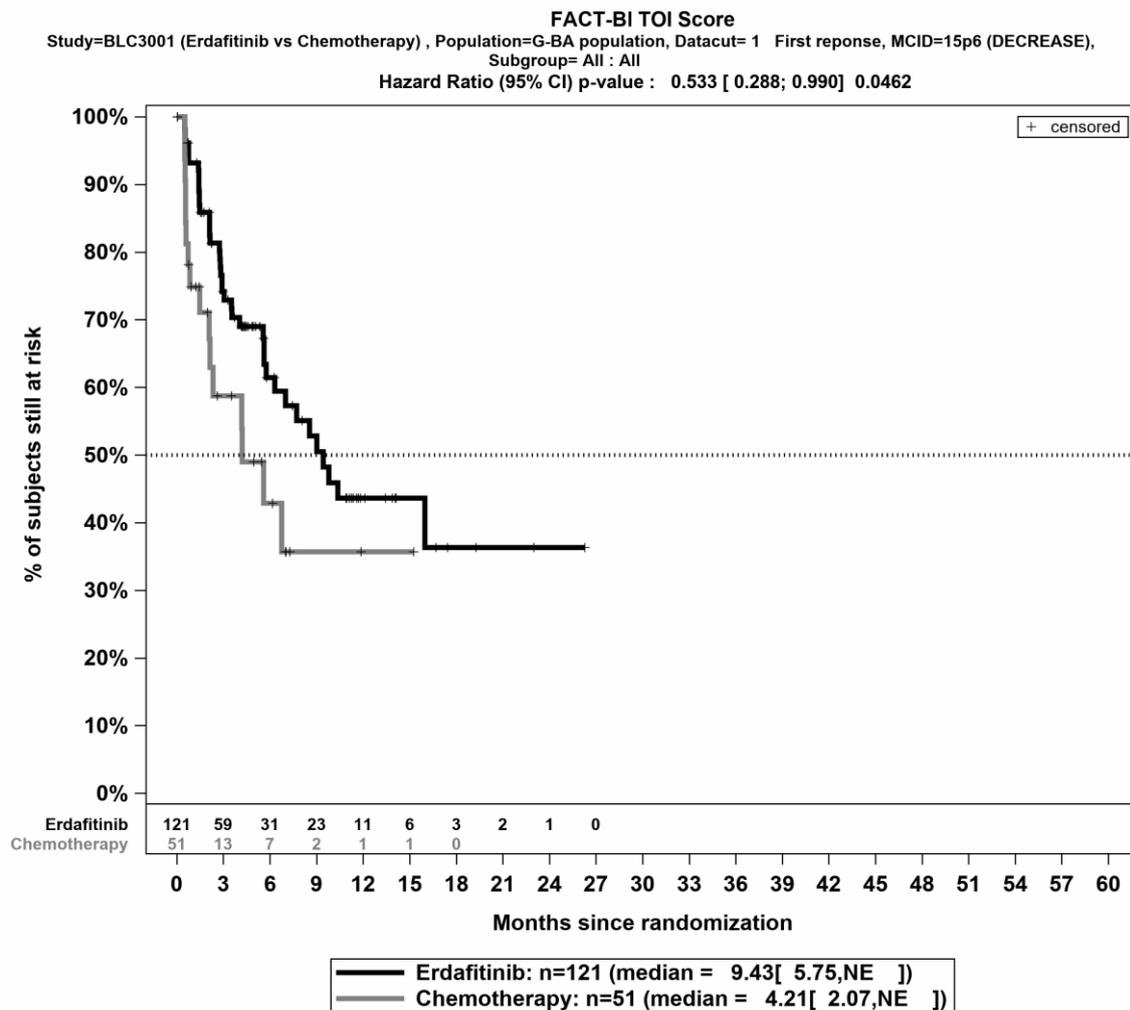


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Summenscore FACT-TOI – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6 Punkte*, Studie THOR

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.9 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
THOR	<p>Die Verträglichkeit wird operationalisiert als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (treatment emergent adverse events, TEAE). Diese sind definiert als alle unerwünschten Ereignisse die von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach letzter Verabreichung der Studienmedikation oder dem Beginn einer nachfolgenden Anti-Tumortherapie, je nachdem, was früher eintritt, auftreten. Zusätzlich gelten alle unerwünschten Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens als TEAE.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse werden hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, Version 4.03) dokumentiert. Die Codierung der unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und bevorzugten Begriffen (Preferred Term, PT) erfolgt gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 24.1).</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden folgende Hauptkategorien der Verträglichkeit differenziert berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche unerwünschten Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen <p>Zusätzlich werden die folgenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zentrale seröse Retinopathie • Augentoxizität • Nageltoxizität • Mundtrockenheit • Hauttoxizität • Hyperphosphatämie • Mukositis <p>Für die Detaildarstellung nach SOC und PT gelten die folgenden Schwellenwerte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen unabhängig von der Häufigkeit

<p><i>Analyse-Population</i></p> <p>Die Auswertungen werden in der Safety-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation durchgeführt.</p> <p><i>Zensierung</i></p> <p>Wenn kein unerwünschtes Ereignis auftritt, erfolgt die Zensierung 30 Tage nach letzter Verabreichung der Studienmedikation oder zu Beginn der nachfolgenden Tumortherapie, je nachdem, was früher eintritt.</p> <p><i>Auswertung</i></p> <p>Es werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die mediane Zeit bis zum Ereignis mit korrespondierender Kaplan-Meier-Kurve wird mittels Kaplan-Meier Methode bestimmt. Zur Quantifizierung des Therapieeffektes wird das HR inklusive 95%-KI und p-Wert mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet. Zusätzlich erfolgt die Auswertung als dichotomer Endpunkt unter Darstellung der Effektmaße OR, RR und RD jeweils inklusive 95%-KI und zugehörigem p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p>
<p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; TEAE: unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events)</p>

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Unerwünschte Ereignisse* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
THOR						
Jegliche UE	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
Schwere UE (≥ CTCAE-Grad 3)	niedrig	nein	nein	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende UE	niedrig	nein	nein	ja	nein	hoch
UE, die zum Therapieabbruch führen	niedrig	nein	nein	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, UE: Unerwünschte Ereignisse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie THOR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie mit 2 Kohorten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die dargestellte Kohorte 1 ist niedrig. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgt unverblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Anschließend erfolgt eine Codierung dieser nach MedDRA. Die Endpunkte zur Verträglichkeit werden innerhalb der Safety-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population beträgt für den Erdafitinib-Arm 0,7% und für den Chemotherapie-Arm 13,8%. Die Abweichung im Kontrollarm liegt über der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population, jedoch stellt die Safety-Population für Analysen zur Verträglichkeit die adäquate Analysepopulation dar. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die unterschiedlichen Endpunkte der *unerwünschten Ereignisse* verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* und die *Schwerwiegenden*

unerwünschten Ereignisse kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine derartige Beeinflussung durch die fehlende Verblindung minimiert werden.

Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informativen Zensierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

Für die Studie THOR unterscheiden sich die medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte der Verträglichkeit zwischen den beiden Studienarmen (Erdafitinib: 5,2 Monate, Chemotherapie: 3,1 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungszeit können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, wird eine informative Zensierung als unwahrscheinlich angesehen, wobei Therapieabbrüche infolge von unerwünschten Ereignissen mit Therapieabbrüchen aus anderen Gründen, z. B. Krankheitsprogression oder Austritt aus der Studie konkurrieren. Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt *Jegliche unerwünschten Ereignisse* als unwahrscheinlich angesehen werden, da in beiden Studienarmen bereits nahezu alle Studienteilnehmer jegliche unerwünschten Ereignisse erfahren haben (Erdafitinib: 98,3%, Chemotherapie: 95,5%) und nahezu kein Studienteilnehmer mehr unter Risiko ist.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) weisen im Erdafitinib-Arm 63,3% und im Chemotherapie-Arm 86,4% der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich noch ca. 35% bzw. 15% der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* unter Risiko. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) ist mit 3,35 Monaten (Erdafitinib) bzw. 0,69 Monaten (Chemotherapie) deutlich unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern (Erdafitinib: 5,2 Monate, Chemotherapie: 3,1 Monate), sodass eine potenziell informative Zensierung als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse weisen im Erdafitinib-Arm 40,0% und im Chemotherapie-Arm 63,3% der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich noch ca. 60% bzw. 35% der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* unter Risiko. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse liegt im Erdafitinib-Arm mit 13,4 Monaten über der medianen Nachbeobachtungsdauer (5,1 Monate) und im Chemotherapie-Arm mit 1,5 Monaten unter der medianen Nachbeobachtungsdauer (3,1 Monate). Eine potenziell informative Zensierung kann somit nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie THOR für die Endpunkte *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für die Endpunkte *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit.

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

4.3.1.3.1.9.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Tabelle 4-60: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse* – Gesamtraten aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE								
THOR	118/120 (98,3%)	0,33 [0,26; 0,39]	42/44 (95,5%)	0,13 [0,07; 0,16]	1,68 [0,22; 12,59] p=0,6133	1,02 [0,95; 1,09] p=0,6317	1,60% [-5,10%; 8,30%] p=0,6362	0,64 [0,44; 0,94] p=0,0241
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)								
THOR	76/120 (63,3%)	3,35 [2,63; 4,43]	38/44 (86,4%)	0,69 [0,33; 1,54]	0,27 [0,10; 0,70] p=0,0058	0,73 [0,60; 0,89] p=0,0016	-23,10% [-37,00%; -9,10%] p=0,0012	0,40 [0,26; 0,60] p<0,0001
Schwerwiegende UE								
THOR	48/120 (40,0%)	13,40 [6,08; 20,57]	28/44 (63,6%)	1,54 [0,69; 4,60]	0,33 [0,15; 0,70] p= 0,0034	0,58 [0,42; 0,81] p= 0,0014	-27,0% [-44,0%; -10,0%] p=0,0018	0,31 [0,18; 0,53] p<0,0001

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE, die zum Therapieabbruch führen								
THOR	17/120 (14,2%)	NA [NA; NA]	9/44 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,27; 1,77] p=0,4424	0,75 [0,38; 1,51] p=0,4239	-5,20% [-19,00%; 8,60%] p=0,4587	0,52 [0,22; 1,24] p=0,1382
<p>a: Safety-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)</p>								

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE* (unabhängig vom Schweregrad) im Behandlungsarm 118 Ereignisse (98,3%) und im Kontrollarm 42 Ereignisse (95,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,33 Monate im Behandlungsarm und 0,13 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,64 [0,44; 0,94]; p=0,0241).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 76 Ereignisse (63,3%) und im Kontrollarm 38 Ereignisse (86,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,27 [0,10; 0,70]; p=0,0058), das Relative Risiko (RR=0,73 [0,60; 0,89]; p=0,0016) und die Risikodifferenz (RD=-23,10% [-37,00%; -9,10%]; p=0,0012) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,35 Monate im Behandlungsarm und 0,69 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,40 [0,26; 0,60]; p<0,0001).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm 48 Ereignisse (40,0%) und im Kontrollarm 28 Ereignisse (63,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,33 [0,15; 0,70]; p=0,0034), das Relative Risiko (RR=0,58 [0,42; 0,81]; p=0,0014) und die Risikodifferenz (RD=-27,0% [-44,0%; -10,0%]; p=0,0018) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 13,40 Monate im Behandlungsarm und 1,54 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,31 [0,18; 0,53]; p<0,0001).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen* im Behandlungsarm 17 Ereignisse (14,2%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (20,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,52 [0,22; 1,24]; p=0,1382)

In Abbildung 4-38 bis Abbildung 4-41 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse* für die Studie THOR grafisch dargestellt.

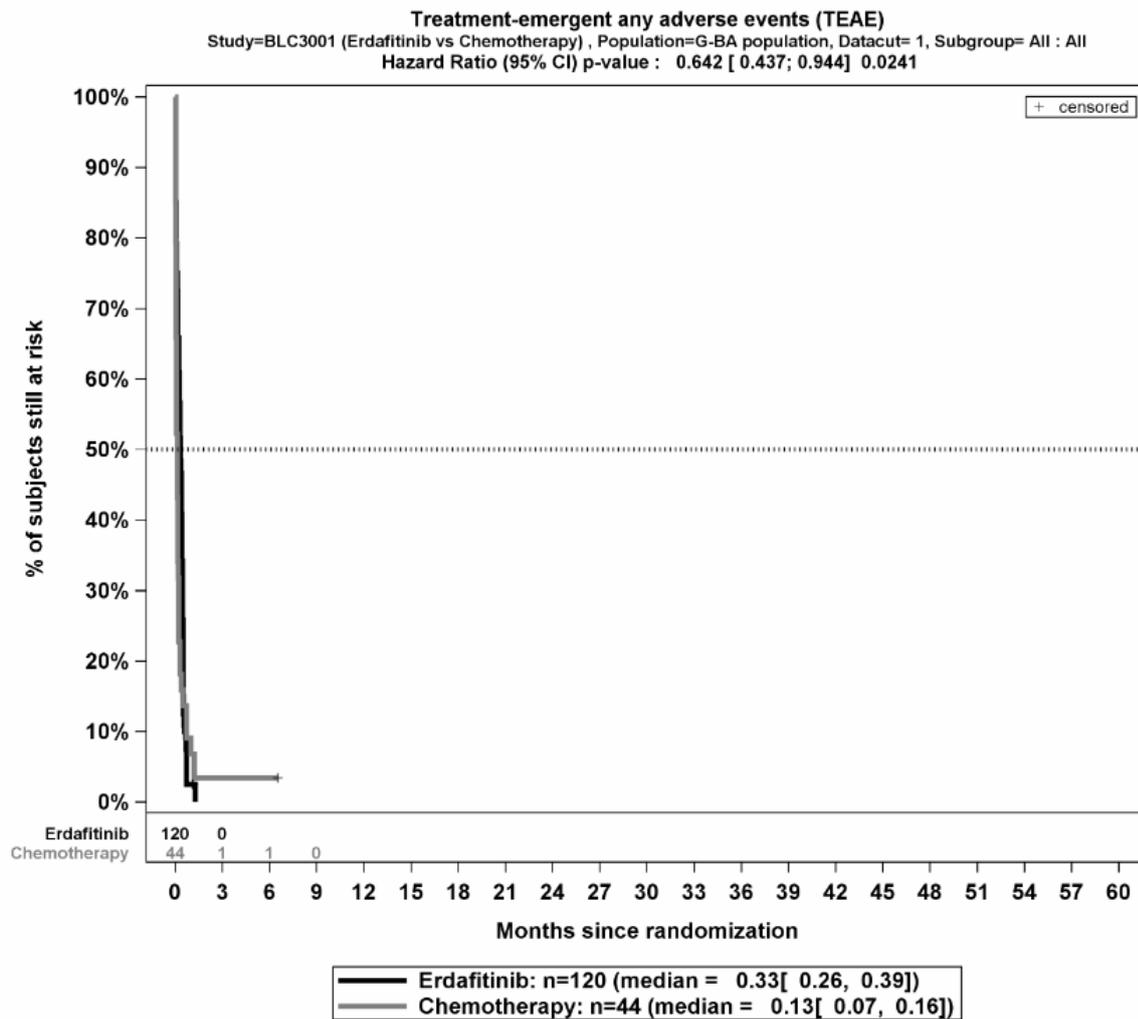


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Jegliche UE*, Studie THOR

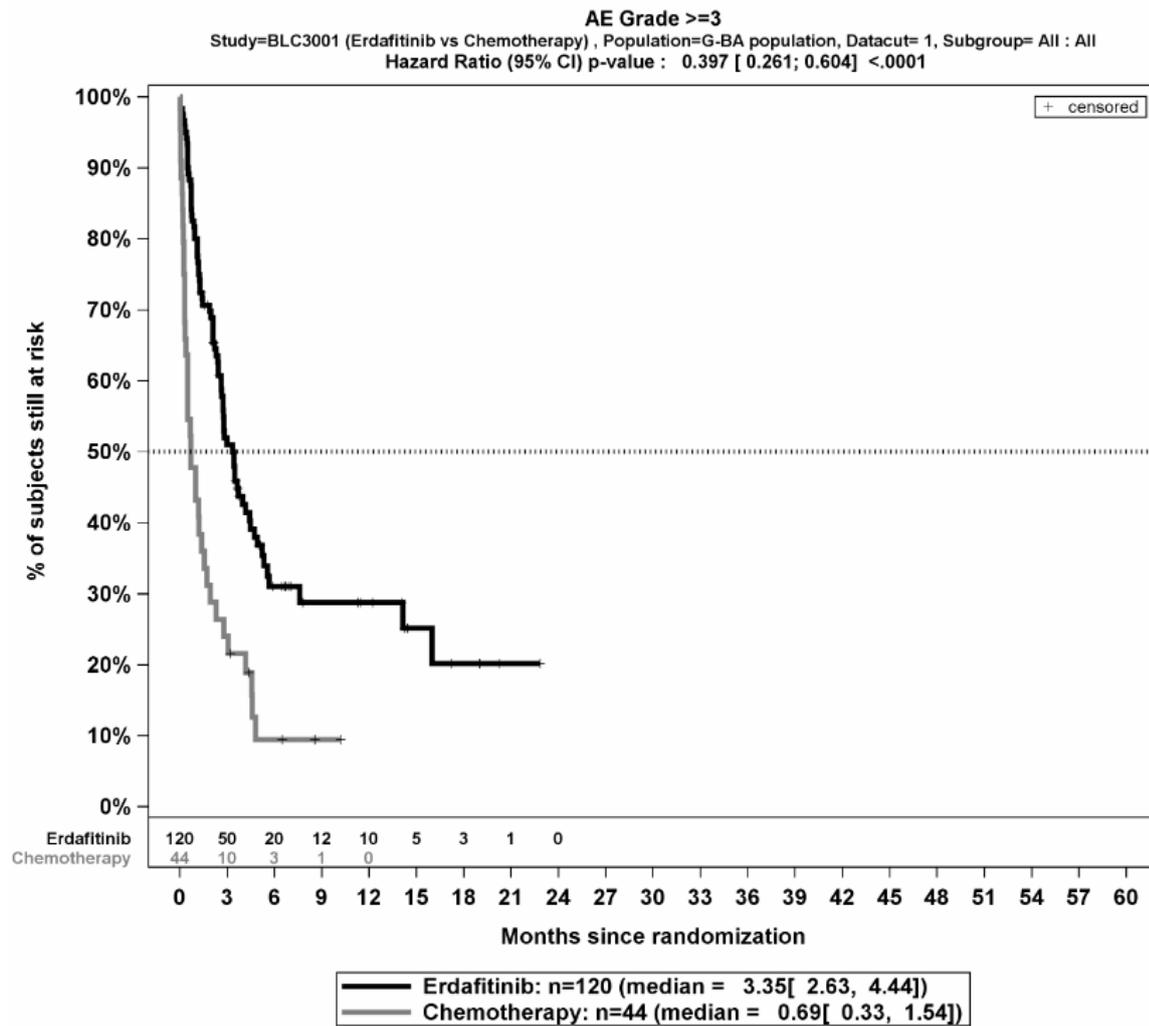


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, Studie THOR

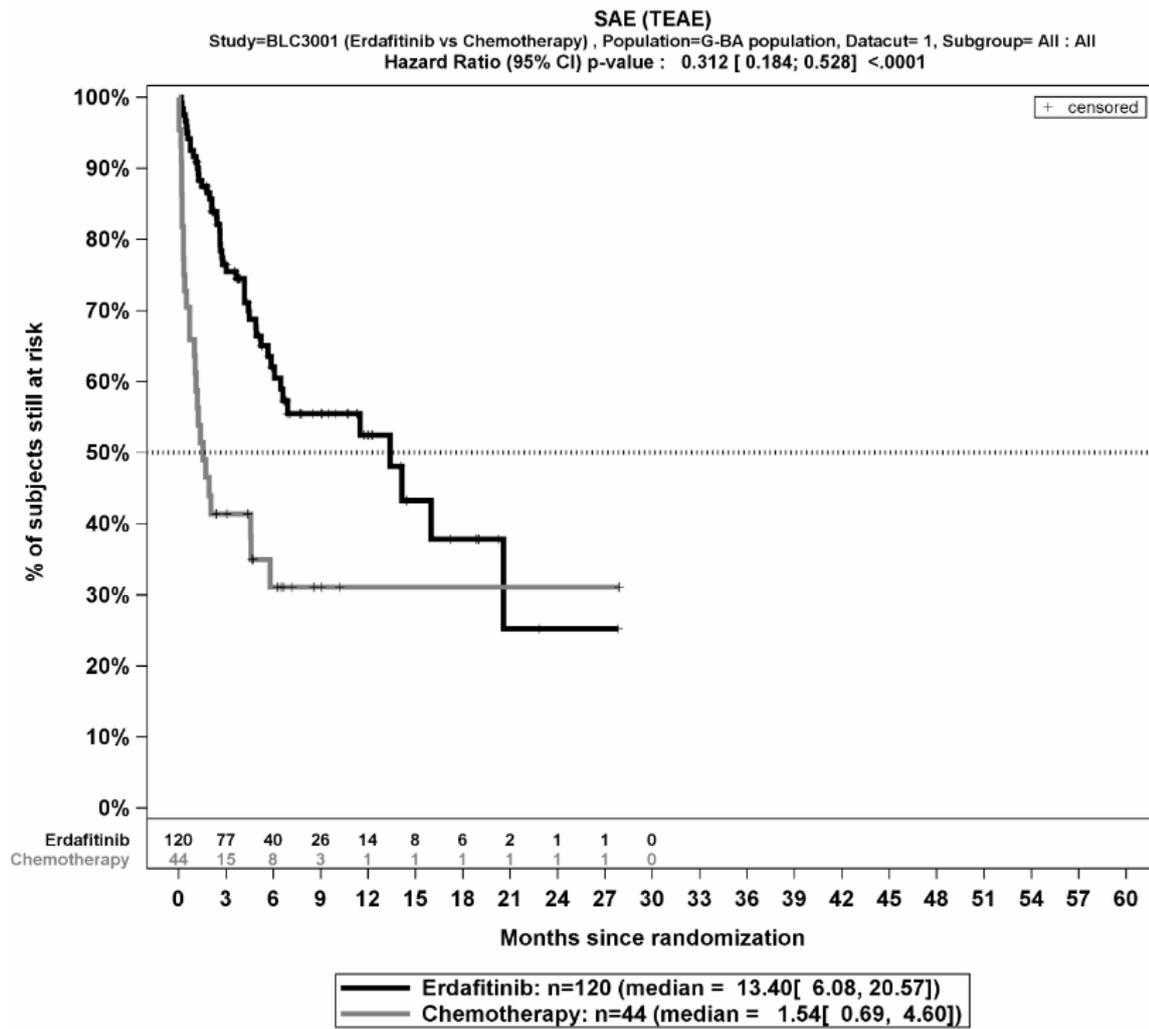


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Schwerwiegende UE*, Studie THOR

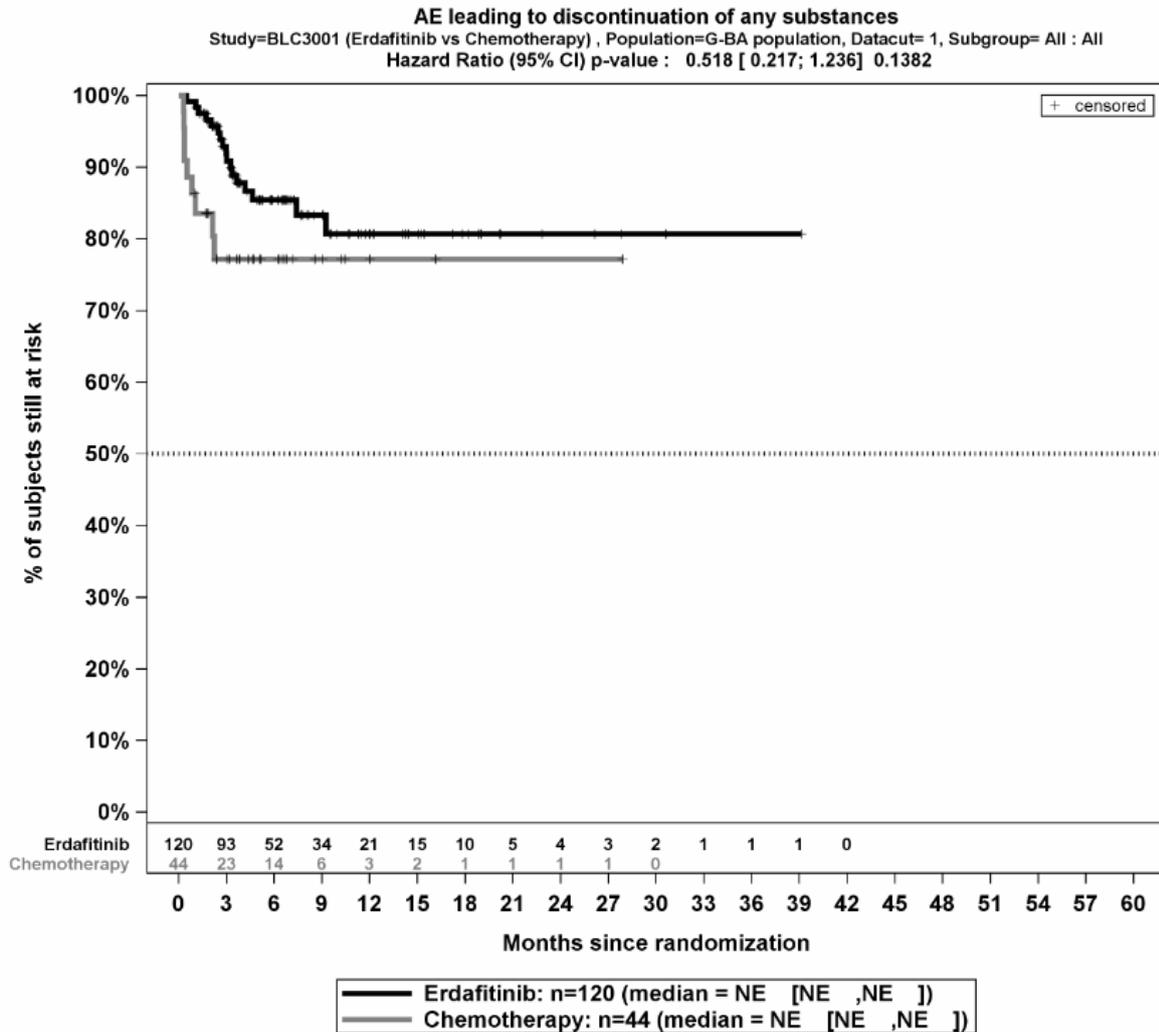


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen*, Studie THOR

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.1.9.2 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung SOC und PT**4.3.1.3.1.9.2.1 Jegliche unerwünschten Ereignisse – Detaildarstellung nach SOC und PT**

Tabelle 4-61: Detaildarstellung *Jegliche UE* mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	111/120 (92,5%)	0,49 [0,39; 0,56]	31/44 (70,5%)	0,30 [0,13; 2,10]	4,63 [1,78; 12,05] p=0,0010	1,30 [1,07; 1,59] p=0,0097	21,50% [6,70%; 36,30%] p=0,0045	0,97 [0,64; 1,49] p=0,8939
Diarrhö	73/120 (60,8%)	1,25 [0,56; 4,80]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	10,04 [3,86; 26,14] p<0,0001	4,48 [2,10; 9,55] p=0,0001	48,30% [34,10%; 62,50%] p<0,0001	6,02 [2,58; 14,08] p<0,0001
Stomatitis	57/120 (47,5%)	8,51 [2,56; 24,74]	11/44 (25,0%)	NA [NA; NA]	2,85 [1,28; 6,31] p=0,0092	1,94 [1,12; 3,37] p=0,0183	23,70% [7,40%; 40,10%] p=0,0045	1,62 [0,83; 3,17] p=0,1573
Mundtrockenheit	47/120 (39,2%)	NA [4,86; NA]	2/44 (4,5%)	NA [9,00; NA]	12,44 [2,78; 55,76] p<0,0001	8,71 [1,96; 38,61] p=0,0044	32,10% [20,60%; 43,50%] p<0,0001	7,87 [1,89; 32,76] p=0,0046
Obstipation	28/120 (23,3%)	21,85 [15,24; NA]	17/44 (38,6%)	NA [1,41; NA]	0,54 [0,24; 1,17] p=0,1262	0,66 [0,38; 1,12] p=0,1243	-12,60% [-29,20%; 3,90%] p=0,1341	0,40 [0,21; 0,76] p=0,0052
Übelkeit	16/120 (13,3%)	NA [25,27; NA]	11/44 (25,0%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,18; 1,12] p=0,0818	0,52 [0,25; 1,09] p=0,0824	-11,90% [-26,50%; 2,70%] p=0,1092	0,35 [0,15; 0,82] p=0,0158

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erbrechen	11/120 (9,2%)	NA [NA; NA]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,16; 1,69] p=0,2920	0,56 [0,19; 1,66] p=0,2950	-5,80% [-17,20%; 5,60%] p=0,3185	0,53 [0,18; 1,53] p=0,2380
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	103/120 (85,8%)	0,53 [0,49; 0,72]	18/44 (40,9%)	NA [0,76; NA]	9,08 [3,92; 21,03] p<0,0001	2,15 [1,48; 3,14] p<0,0001	46,40% [30,20%; 62,60%] p<0,0001	2,65 [1,58; 4,45] p=0,0002
Hyperphosphatämie	96/120 (80,0%)	0,72 [0,49; 0,79]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	79,90% [71,80%; 88,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Appetit vermindert	31/120 (25,8%)	NA [14,19; NA]	10/44 (22,7%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,55; 2,97] p=0,5707	1,20 [0,64; 2,26] p=0,5703	4,60% [-10,70%; 19,90%] p=0,5564	0,93 [0,44; 1,99] p=0,8599
Hyponatriämie	14/120 (11,7%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,43; 5,19] p=0,5337	1,44 [0,45; 4,62] p=0,5396	3,70% [-6,80%; 14,10%] p=0,4925	1,12 [0,35; 3,54] p=0,8478
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	90/120 (75,0%)	1,74 [1,41; 2,10]	13/44 (29,5%)	NA [1,41; NA]	7,29 [3,15; 16,86] p<0,0001	2,26 [1,49; 3,44] p=0,0001	41,70% [25,30%; 58,00%] p<0,0001	2,22 [1,17; 4,21] p=0,0144
Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-syndrom	36/120 (30,0%)	NA [6,24; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	12,10 [1,96; 74,78] p=0,0001	10,86 [1,98; 59,67] p=0,0061	29,80% [18,70%; 40,90%] p<0,0001	14,09 [1,89; 105,20] p=0,0099
Onycholyse	28/120 (23,3%)	NA [14,06; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,10% [16,50%; 33,70%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Alopezie	27/120 (22,5%)	NA [NA; NA]	8/44 (18,2%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,48; 2,71] p=0,7643	1,10 [0,58; 2,10] p=0,7591	2,20% [-12,70%; 17,10%] p=0,7698	0,72 [0,31; 1,71] p=0,4608
Trockene Haut	26/120 (21,7%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	4,62 [1,02; 21,01] p=0,0303	3,45 [1,01; 11,85] p=0,0489	13,80% [3,70%; 23,90%] p=0,0075	3,40 [0,78; 14,82] p=0,1026
Onychomadese	24/120 (20,0%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	8,34 [1,00; 69,91] p=0,0247	5,50 [0,90; 33,47] p=0,0642	12,60% [4,30%; 21,00%] p=0,0030	4,48 [0,59; 34,11] p=0,1478
Nagelverfärbung	19/120 (15,8%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	3,19 [0,63; 16,33] p=0,1537	2,34 [0,69; 8,00] p=0,1738	7,60% [-1,10%; 16,30%] p=0,0889	2,15 [0,49; 9,40] p=0,3102
Nagelerkrankung	16/120 (13,3%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,30% [8,20%; 22,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nageldystrophie	10/120 (8,3%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,70% [3,90%; 15,60%] p=0,0012	NA [NA; NA] NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	67/120 (55,8%)	4,53 [2,79; 5,55]	21/44 (47,7%)	5,82 [1,94; 19,35]	1,31 [0,64; 2,72] p=0,4625	1,14 [0,80; 1,61] p=0,4682	6,70% [-11,10%; 24,50%] p=0,4603	0,94 [0,55; 1,60] p=0,8141
Paronychie	15/120 (12,5%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,50% [5,10%; 17,80%] p=0,0004	NA [NA; NA] NA
Konjunktivitis	13/120 (10,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,90% [4,60%; 17,10%] p=0,0006	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Harnwegsinfektion	13/120 (10,8%)	25,00 [20,57; NA]	4/44 (9,1%)	NA [8,35; NA]	1,22 [0,36; 4,10] p=0,7480	1,20 [0,39; 3,74] p=0,7528	1,80% [-8,90%; 12,50%] p=0,7404	0,70 [0,21; 2,33] p=0,5588
COVID-19	12/120 (10,0%)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4%)	19,35 [NA; NA]	0,82 [0,26; 2,61] p=0,7464	0,84 [0,28; 2,52] p=0,7502	-1,80% [-13,00%; 9,40%] p=0,7511	0,61 [0,19; 1,90] p=0,3906
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	64/120 (53,3%)	3,58 [2,10; 7,72]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	48,59 [6,33; 372,97] p<0,0001	25,28 [3,19; 200,44] p=0,0022	50,50% [39,60%; 61,40%] p<0,0001	24,12 [3,32; 175,35] p=0,0017
Trockenes Auge	19/120 (15,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,90% [8,60%; 23,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Sehen verschwommen	10/120 (8,3%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,80% [3,20%; 14,50%] p=0,0022	NA [NA; NA] NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	62/120 (51,7%)	7,59 [4,47; 9,72]	28/44 (63,6%)	2,07 [0,49; 3,48]	0,69 [0,33; 1,44] p=0,3236	0,86 [0,65; 1,14] p=0,2909	-9,10% [-26,60%; 8,40%] p=0,3085	0,48 [0,29; 0,78] p=0,0030
Ermüdung	18/120 (15,0%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,48; 5,18] p=0,4536	1,50 [0,51; 4,42] p=0,4589	4,60% [-6,40%; 15,60%] p=0,4168	1,30 [0,41; 4,09] p=0,6537
Asthenie	17/120 (14,2%)	NA [NA; NA]	16/44 (36,4%)	NA [2,10; NA]	0,38 [0,17; 0,86] p=0,0152	0,49 [0,27; 0,87] p=0,0148	-18,50% [-34,80%; -2,20%] p=0,0257	0,33 [0,16; 0,68] p=0,0026

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Fieber	15/120 (12,5%)	21,65 [18,23; NA]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,27; 2,30] p=0,6612	0,81 [0,32; 2,08] p=0,6616	-2,60% [-14,70%; 9,40%] p=0,6680	0,42 [0,14; 1,25] p=0,1178
Untersuchungen								
Gesamte SOC	56/120 (46,7%)	6,24 [2,79; NA]	10/44 (22,7%)	NA [NA; NA]	2,83 [1,25; 6,42] p=0,0107	2,03 [1,08; 3,82] p=0,0272	22,30% [6,50%; 38,00%] p=0,0056	1,54 [0,77; 3,08] p=0,2220
Alaninaminotransferase erhöht	30/120 (25,0%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	5,54 [1,51; 20,33] p=0,0062	4,24 [1,27; 14,20] p=0,0189	20,30% [9,00%; 31,50%] p=0,0004	3,64 [1,10; 12,10] p=0,0347
Gewicht erniedrigt	24/120 (20,0%)	NA [14,46; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	4,98 [1,08; 22,98] p=0,0294	4,33 [0,94; 19,99] p=0,0606	13,80% [4,10%; 23,60%] p=0,0054	2,57 [0,57; 11,46] p=0,2172
Aspartataminotransferase erhöht	23/120 (19,2%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	5,60 [1,19; 26,35] p=0,0187	4,66 [1,03; 21,00] p=0,0450	15,20% [5,40%; 25,10%] p=0,0024	4,03 [0,93; 17,38] p=0,0617
Kreatinin im Blut erhöht	18/120 (15,0%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	2,35 [0,65; 8,53] p=0,1818	2,17 [0,67; 7,03] p=0,1978	8,10% [-2,40%; 18,60%] p=0,1283	1,74 [0,49; 6,23] p=0,3952
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10/120 (8,3%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,24; 4,44] p=0,9673	1,03 [0,23; 4,58] p=0,9678	0,20% [-8,60%; 9,00%] p=0,9655	0,86 [0,22; 3,29] p=0,8231

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	45/120 (37,5%)	17,48 [7,36; NA]	11/44 (25,0%)	NA [4,76; NA]	1,55 [0,69; 3,48] p=0,2928	1,35 [0,76; 2,39] p=0,3030	9,00% [-7,00%; 25,00%] p=0,2705	1,14 [0,57; 2,26] p=0,7140
Geschmacksstörung	35/120 (29,2%)	NA [17,48; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	7,64 [1,72; 33,94] p=0,0025	5,68 [1,44; 22,40] p=0,0131	22,60% [11,60%; 33,60%] p<0,0001	5,28 [1,25; 22,34] p=0,0239
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	41/120 (34,2%)	17,97 [7,75; 36,47]	11/44 (25,0%)	11,07 [7,49; 12,19]	1,54 [0,68; 3,46] p=0,3044	1,36 [0,74; 2,48] p=0,3203	8,80% [-7,20%; 24,70%] p=0,2803	1,07 [0,53; 2,16] p=0,8449
Epistaxis	15/120 (12,5%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,70% [6,00%; 19,30%] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	37/120 (30,8%)	17,94 [10,38; 21,62]	11/44 (25,0%)	11,14 [6,11; NA]	1,32 [0,58; 3,01] p=0,5128	1,22 [0,67; 2,20] p=0,5138	5,50% [-10,20%; 21,20%] p=0,4943	0,85 [0,42; 1,73] p=0,6492
Hämaturie	13/120 (10,8%)	NA [17,91; NA]	5/44 (11,4%)	NA [11,24; NA]	1,06 [0,33; 3,38] p=0,9263	1,05 [0,35; 3,12] p=0,9265	0,50% [-10,50%; 11,60%] p=0,9231	0,60 [0,20; 1,85] p=0,3778
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	36/120 (30,0%)	21,75 [7,39; NA]	27/44 (61,4%)	1,18 [0,49; 5,55]	0,24 [0,11; 0,53] p=0,0001	0,45 [0,30; 0,67] p<0,0001	-33,80% [-50,80%; -16,90%] p<0,0001	0,20 [0,12; 0,35] p<0,0001

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Anämie	30/120 (25,0%)	21,75 [21,75; NA]	17/44 (38,6%)	2,10 [1,18; NA]	0,52 [0,24; 1,14] p=0,1048	0,65 [0,39; 1,08] p=0,0968	-13,50% [-30,30%; 3,20%] p=0,1127	0,29 [0,15; 0,56] p=0,0002
Leukopenie	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4%)	11,30 [11,30; NA]	0,03 [0,00; 0,72] p=0,0025	0,03 [0,00; 1,19] p=0,0619	-10,80% [-20,30%; -1,30%] p=0,0259	NA [NA; NA] p=0,9953
Neutropenie	0/120 (0,0%)	NA [NA; NA]	11/44 (25,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-38,00%; -12,10%] p=0,0002	NA [NA; NA] p=0,9927
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	35/120 (29,2%)	16,03 [8,35; NA]	14/44 (31,8%)	NA [3,94; NA]	0,92 [0,43; 2,00] p=0,8410	0,95 [0,56; 1,59] p=0,8380	-1,70% [-18,40%; 15,00%] p=0,8421	0,67 [0,34; 1,30] p=0,2324
Arthralgie	11/120 (9,2%)	NA [16,16; NA]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,22; 2,22] p=0,5605	0,73 [0,26; 2,09] p=0,5619	-3,30% [-14,70%; 8,00%] p=0,5659	0,57 [0,19; 1,68] p=0,3071
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	13/120 (10,8%)	NA [15,57; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	3,86 [0,48; 31,23] p=0,1828	3,21 [0,51; 20,14] p=0,2128	6,20% [-1,00%; 13,50%] p=0,0936	2,50 [0,32; 19,71] p=0,3856
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	12/120 (10,0%)	NA [25,23; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,29; 3,46] p=0,9974	1,00 [0,31; 3,22] p=0,9974	0,00% [-10,40%; 10,30%] p=0,9974	0,80 [0,24; 2,64] p=0,7083

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	12/120 (10,0%)	NA [21,68; NA]	7/44 (15,9%)	13,83 [NA; NA]	0,78 [0,28; 2,21] p=0,6464	0,81 [0,34; 1,96] p=0,6452	-2,80% [-15,40%; 9,70%] p=0,6557	0,52 [0,19; 1,39] p=0,1911
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	11/120 (9,2%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,35; 5,69] p=0,6485	1,38 [0,34; 5,60] p=0,6534	2,40% [-6,90%; 11,60%] p=0,6161	0,92 [0,24; 3,49] p=0,9074
a: Safety-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

Für den Endpunkt *Jegliche UE nach SOC und PT* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=4,63 [1,78; 12,05]; p=0,0010, RR=1,30 [1,07; 1,59]; p=0,0097). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Diarrhö* (OR=10,04 [3,86; 26,14]; p<0,0001, RR=4,48 [2,10; 9,55]; p=0,0001), *Stomatitis* (OR=2,85 [1,28; 6,31]; p=0,0092, RR=1,94 [1,12; 3,37]; p=0,0183), *Mundtrockenheit* (OR=12,44 [2,78; 55,76]; p<0,0001, RR=8,71 [1,96; 38,61]; p=0,0044). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Diarrhö* (HR=6,02 [2,58; 14,08]; p<0,0001), *Mundtrockenheit* (HR=7,87 [1,89; 32,76]; p=0,0046), *Obstipation* (HR=0,40 [0,21; 0,76]; p=0,0052), *Übelkeit* (HR=0,35 [0,15; 0,82]; p=0,0158).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=9,08 [3,92; 21,03]; p<0,0001, RR=2,15 [1,48; 3,14]; p<0,0001). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 2,65 [1,58; 4,45]; p=0,0002.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=7,29 [3,15; 16,86]; p<0,0001, RR=2,26 [1,49; 3,44]; p=0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=2,22 [1,17; 4,21]; p=0,0144). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom* (OR=12,10 [1,96; 74,78]; p=0,0001, RR=10,86 [1,98; 59,67]; p=0,0061), *Trockene Haut* (OR=4,62 [1,02; 21,01]; p=0,0303, RR=3,45 [1,01; 11,85]; p=0,0489), *Onychomadesis* (OR=8,34 [1,00; 69,91]; p=0,0247, RR=5,50 [0,90; 33,47]; p=0,0642). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom* (HR=14,09 [1,89; 105,20]; p=0,0099).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Augenerkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=48,59 [6,33; 372,97]; p<0,0001, RR=25,28 [3,19; 200,44]; p=0,0022). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 24,12 [3,32; 175,35]; p=0,0017.

Es zeigen sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analysen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* (HR=0,48 [0,29; 0,78]; p=0,0030). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Asthenie*

(OR=0,38 [0,17; 0,86]; p=0,0152, RR=0,49 [0,27; 0,87]; p=0,0148). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Asthenie* (HR=0,33 [0,16; 0,68]; p=0,0026).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Untersuchungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,83 [1,25; 6,42]; p=0,0107, RR=2,03 [1,08; 3,82]; p=0,0272). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Alaninaminotransferase erhöht* (OR=5,54 [1,51; 20,33]; p=0,0062, RR=4,24 [1,27; 14,20]; p=0,0189), *Gewicht erniedrigt* (OR=4,98 [1,08; 22,98]; p=0,0294, RR=4,33 [0,94; 19,99]; p=0,0606), *Aspartataminotransferase erhöht* (OR=5,60 [1,19; 26,35]; p=0,0187, RR=4,66 [1,03; 21,00]; p=0,0450). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Alaninaminotransferase erhöht* (HR=3,64 [1,10; 12,10]; p=0,0347).

Es zeigen sich innerhalb der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Geschmacksstörung* (OR=7,64 [1,72; 33,94]; p=0,0025, RR=5,68 [1,44; 22,40]; p=0,0131). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede innerhalb der SOC in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Geschmacksstörung* (HR=5,28 [1,25; 22,34]; p=0,0239).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,24 [0,11; 0,53]; p=0,0001, RR=0,45 [0,30; 0,67]; p<0,0001), die ebenfalls bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen zu beobachten sind (HR=0,20 [0,12; 0,35]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: *Leukopenie* (OR=0,03 [0,00; 0,72]; p=0,0025, RR=0,03 [0,00; 1,19]; p=0,0619). Bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen ergeben sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Anämie* (HR=0,29 [0,15; 0,56]; p=0,0002).

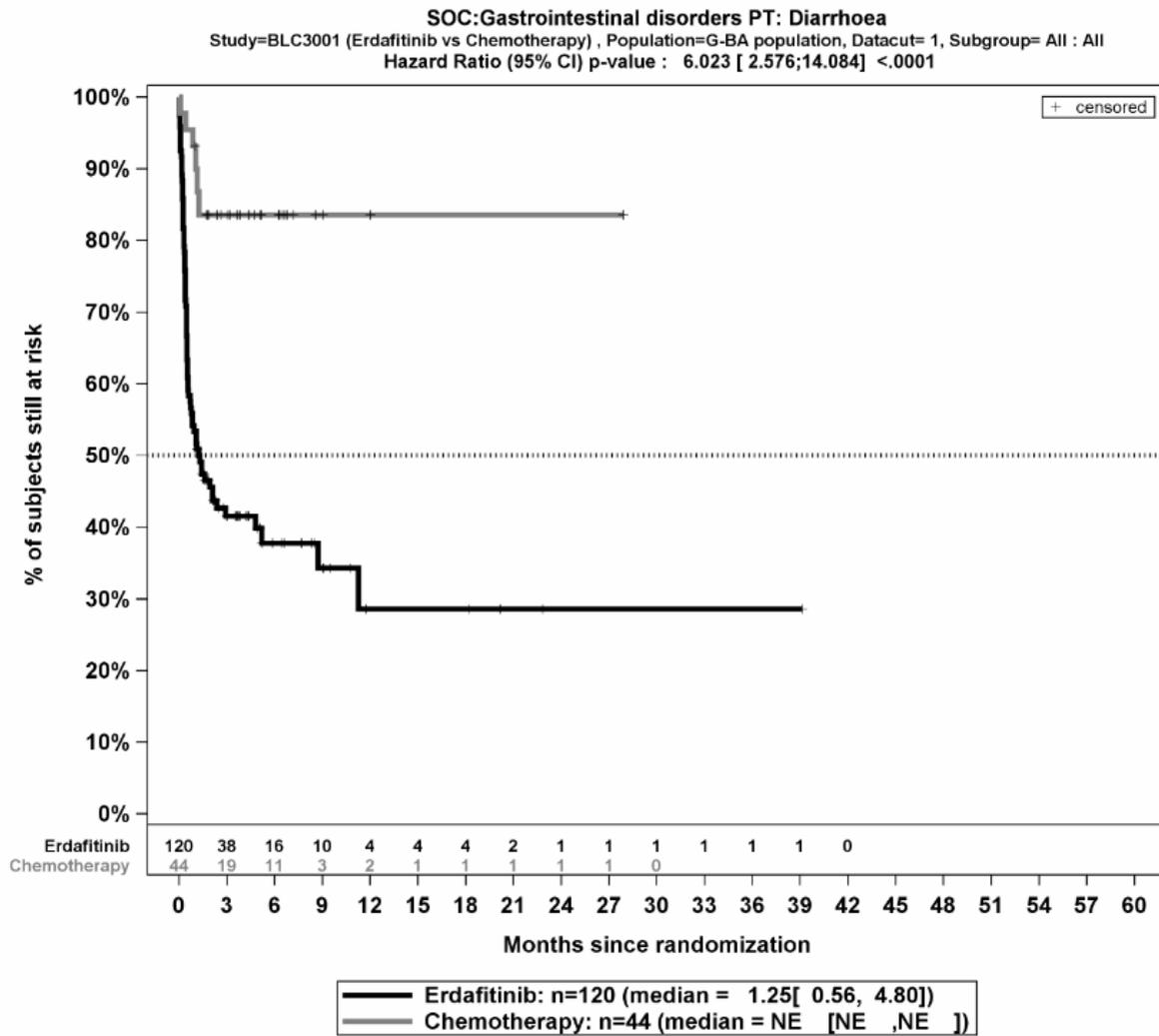


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Diarrhö* in der Studie THOR

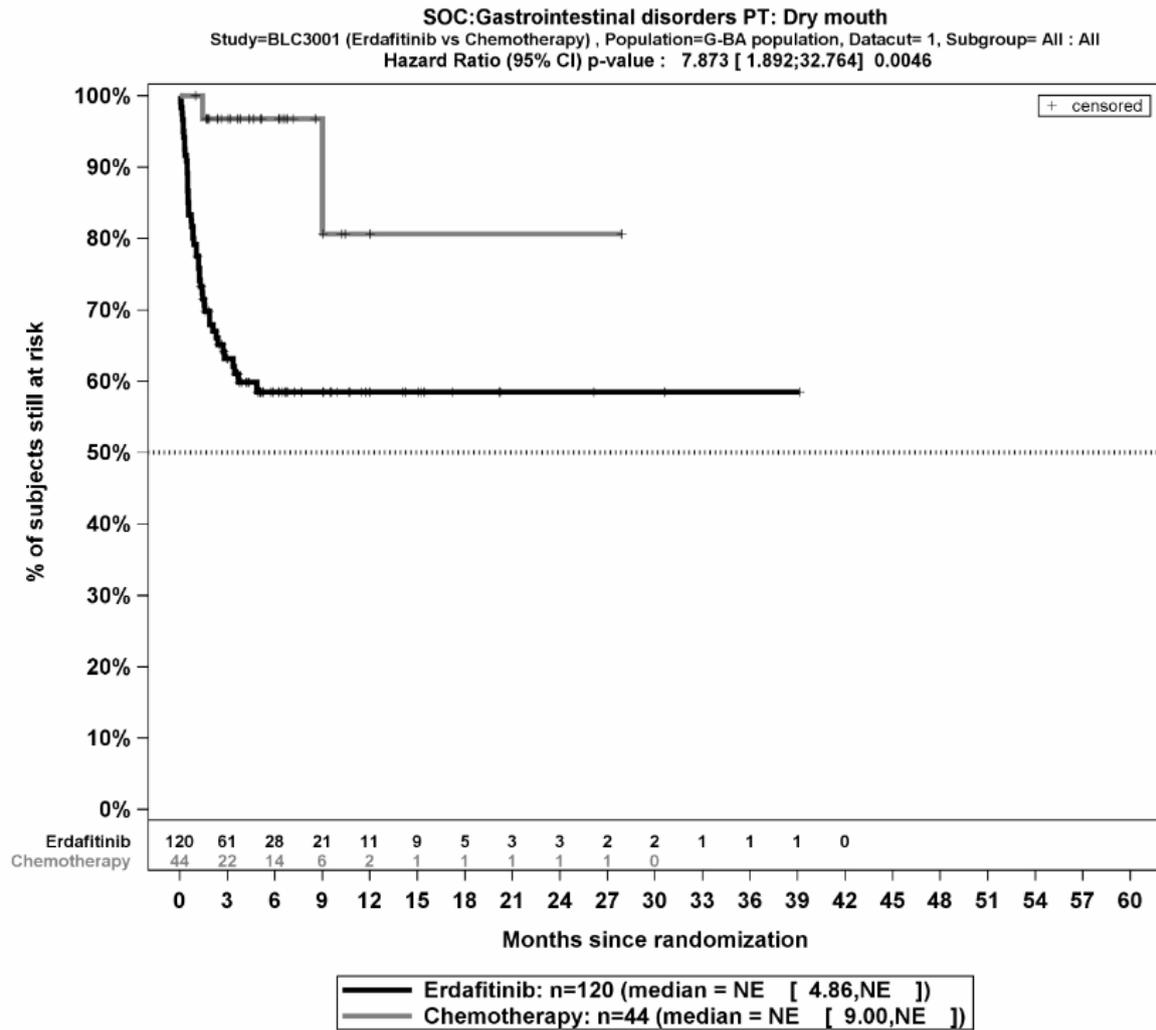


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Mundtrockenheit* in der Studie THOR

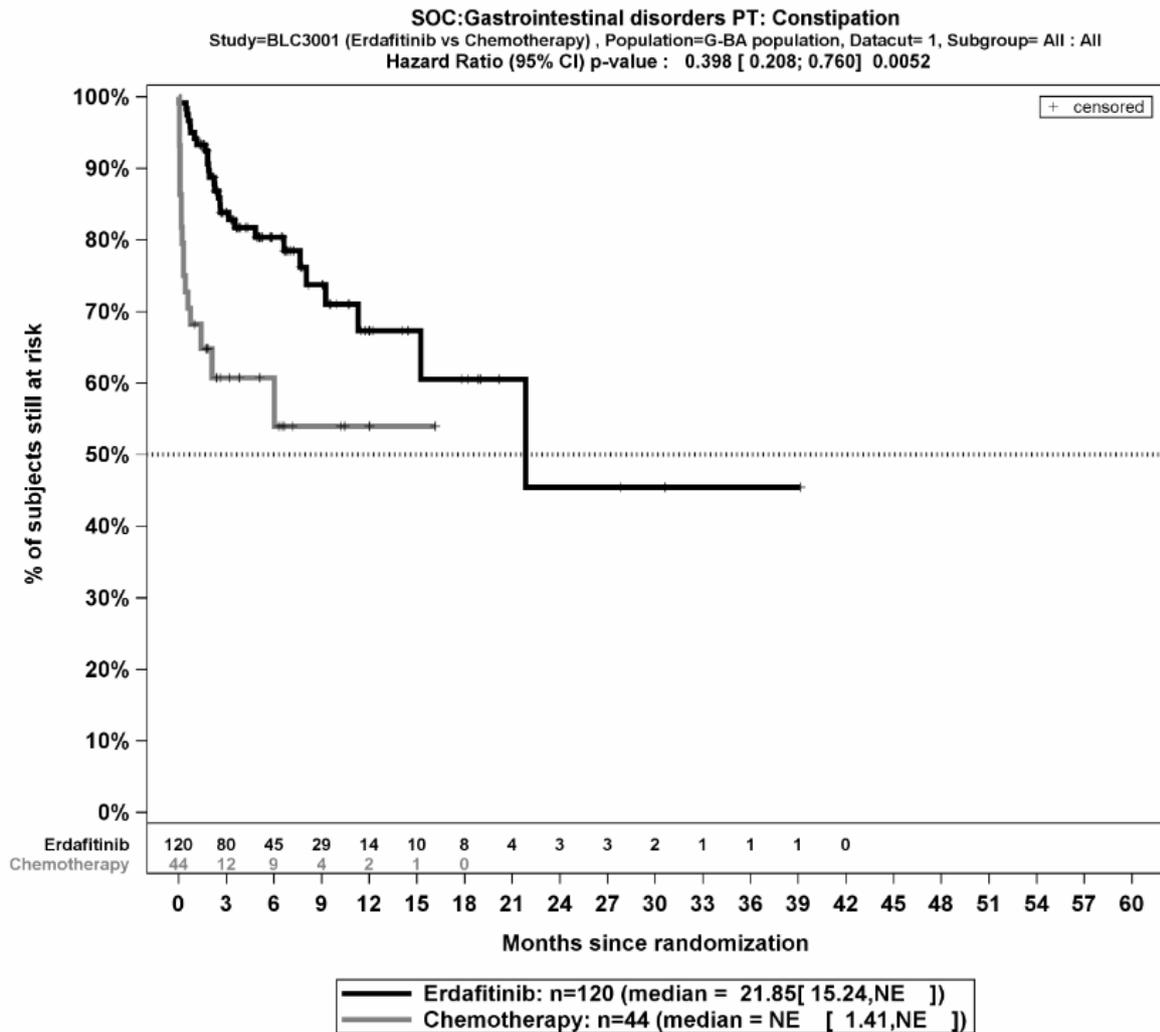


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Obstipation* in der Studie THOR

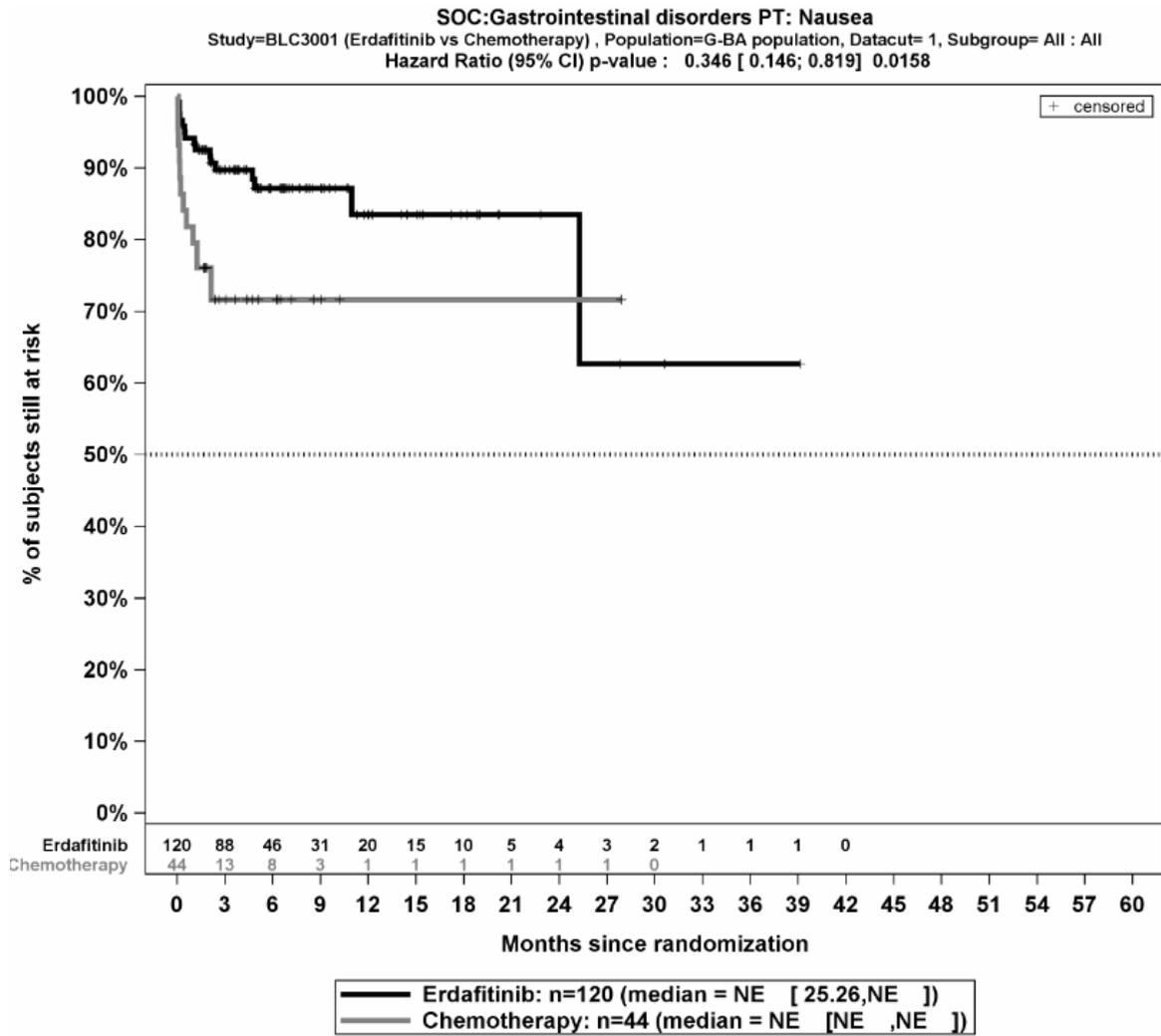


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Übelkeit* in der Studie THOR

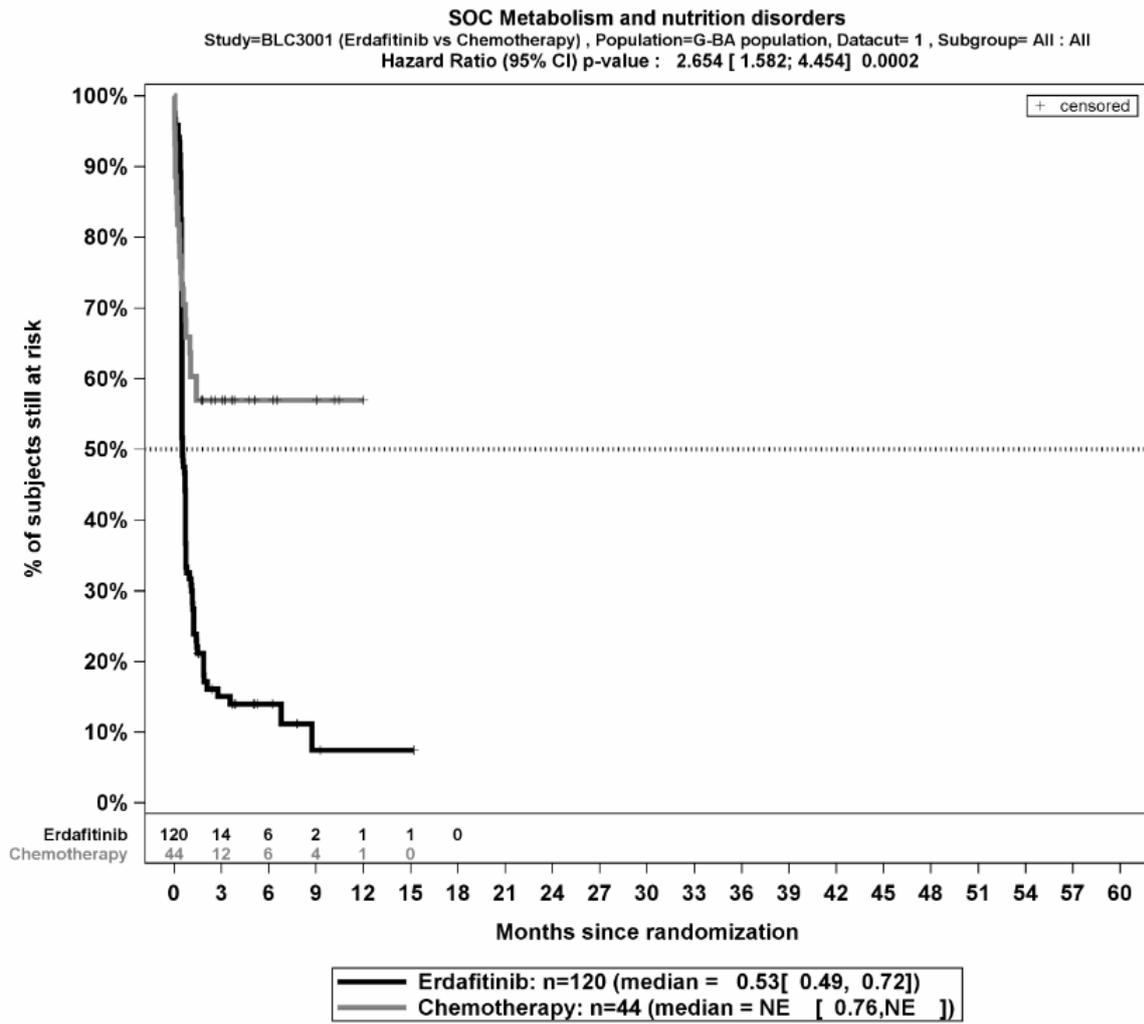


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* in der Studie THOR

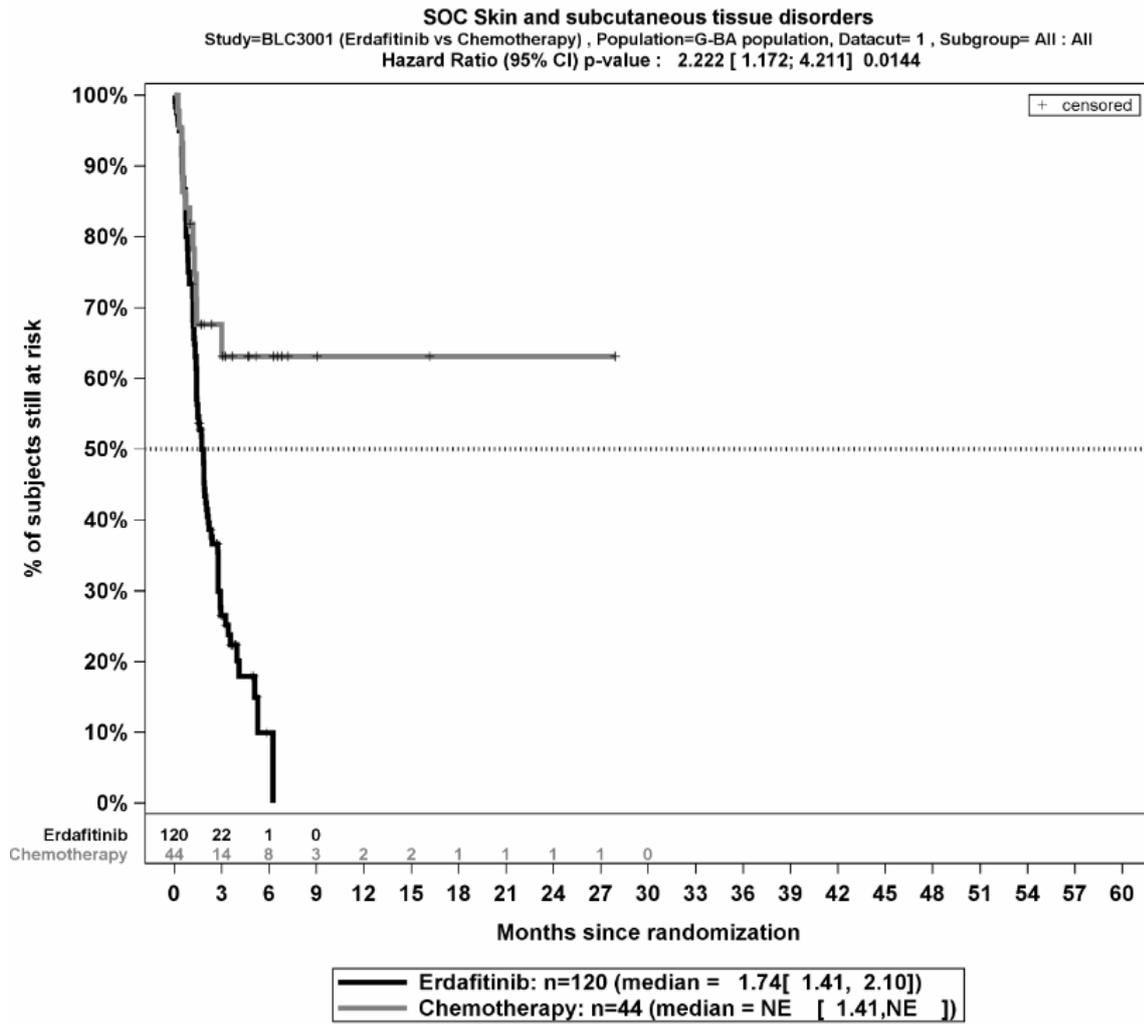


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* in der Studie THOR

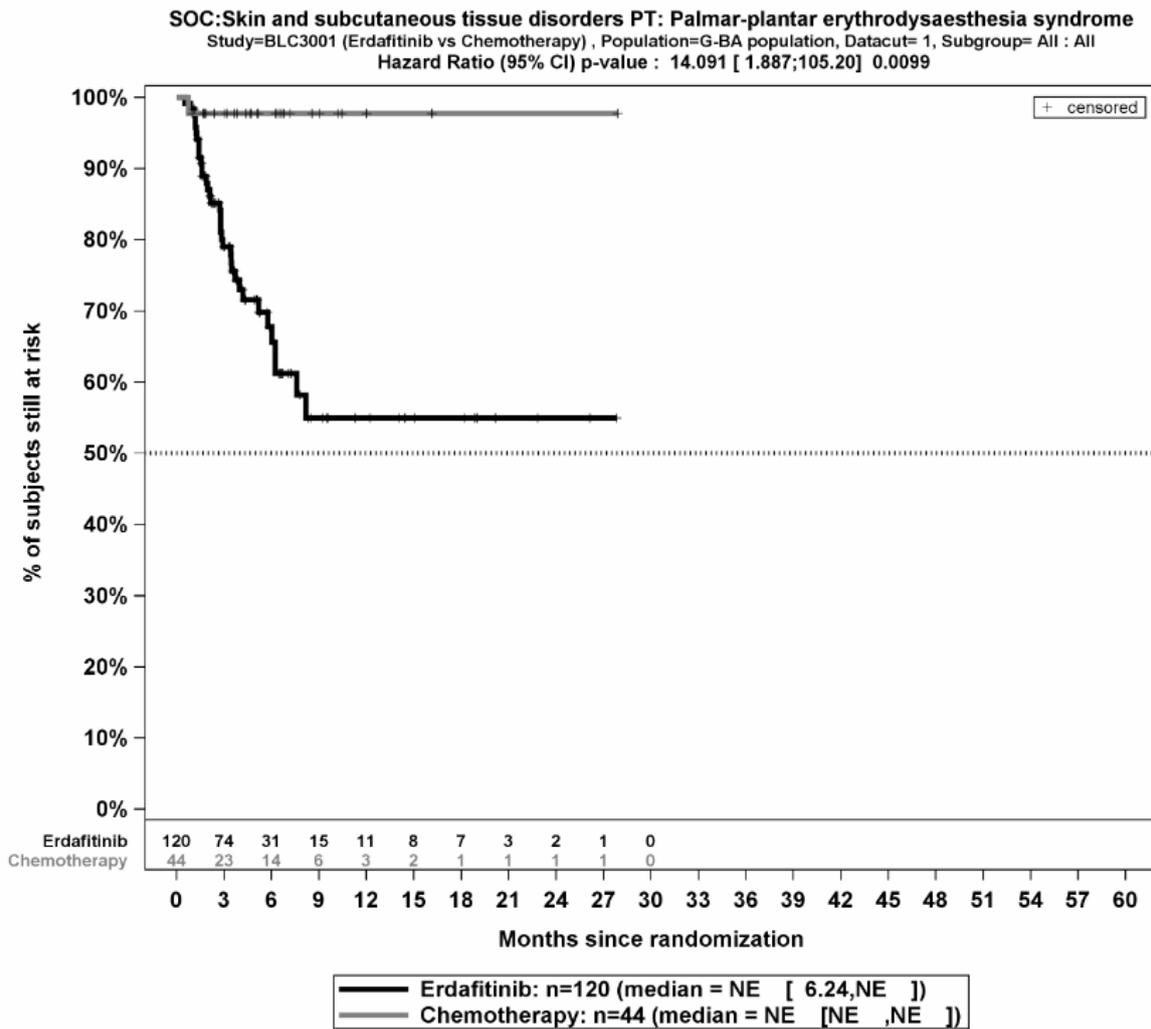


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom* in der Studie THOR

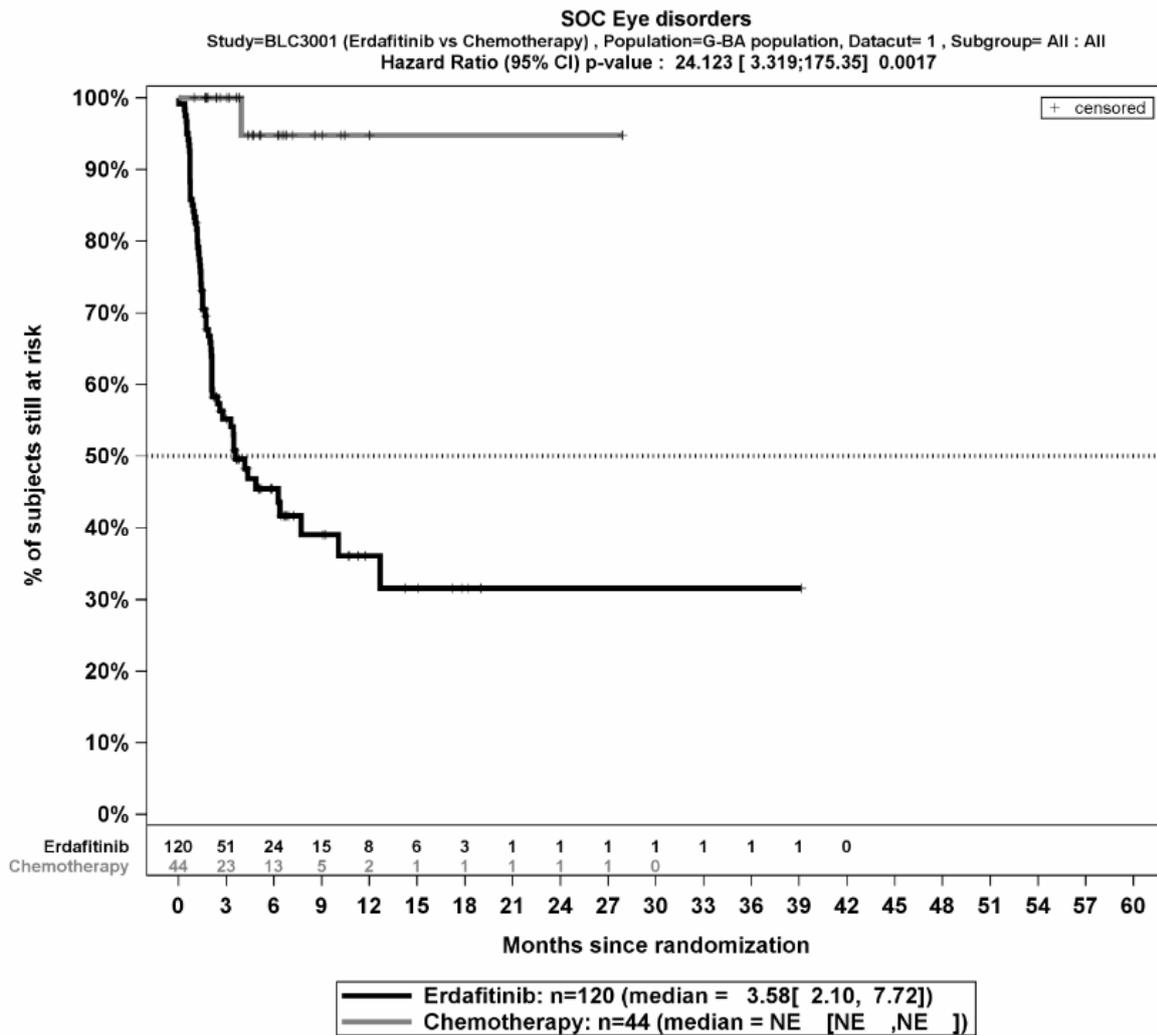


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC Augenerkrankungen* in der Studie THOR

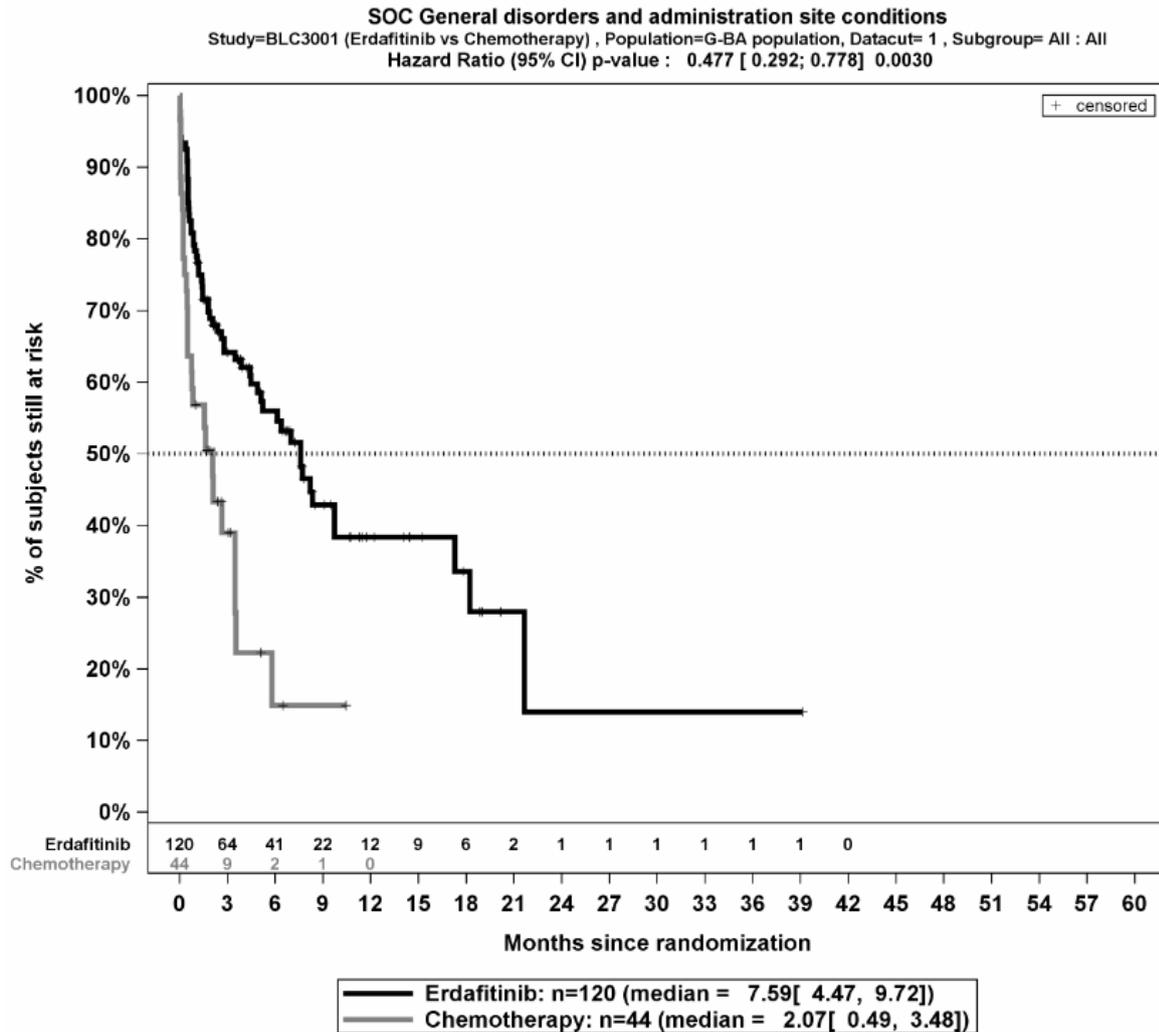


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* in der Studie THOR

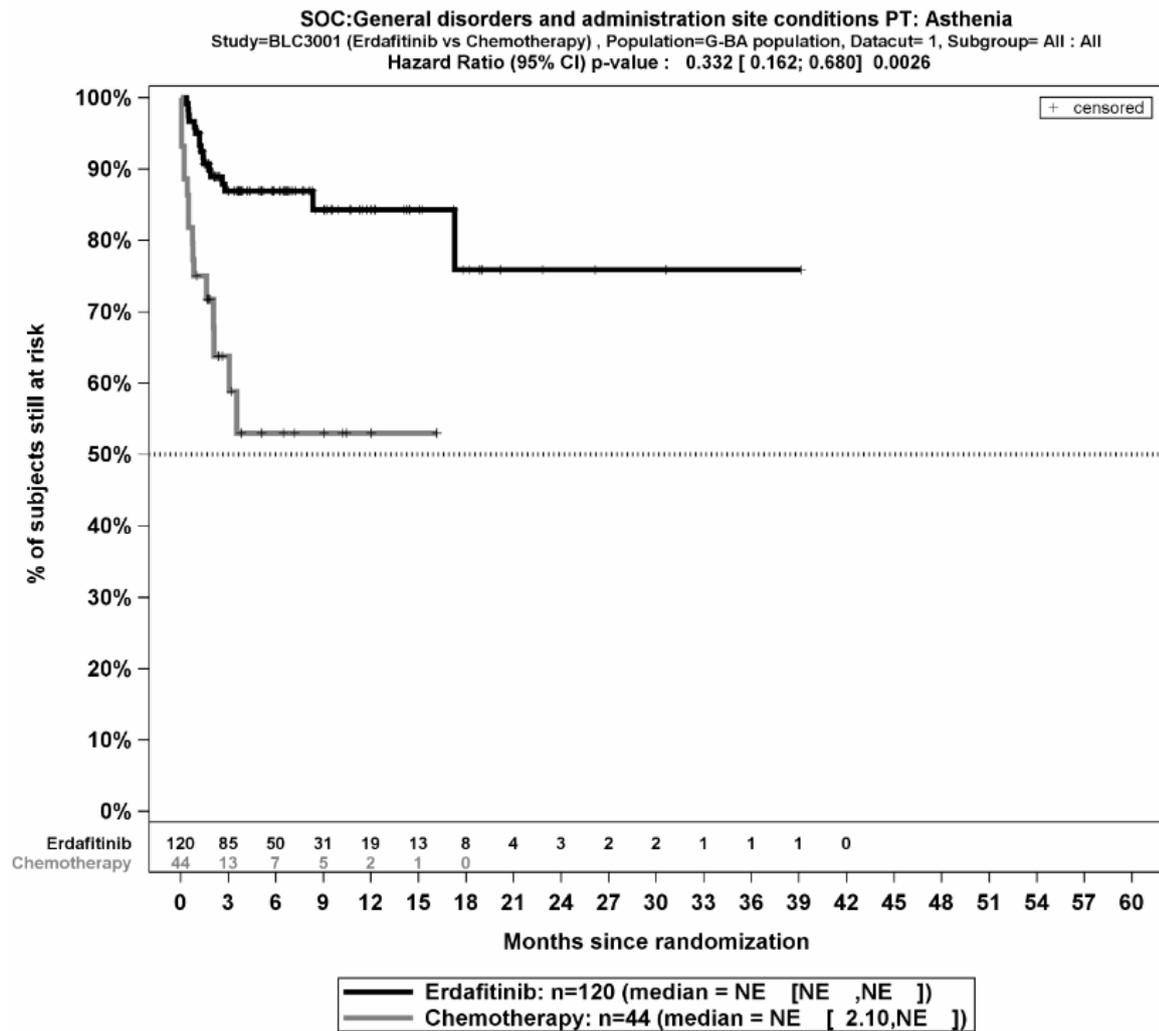


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Asthenie* in der Studie THOR

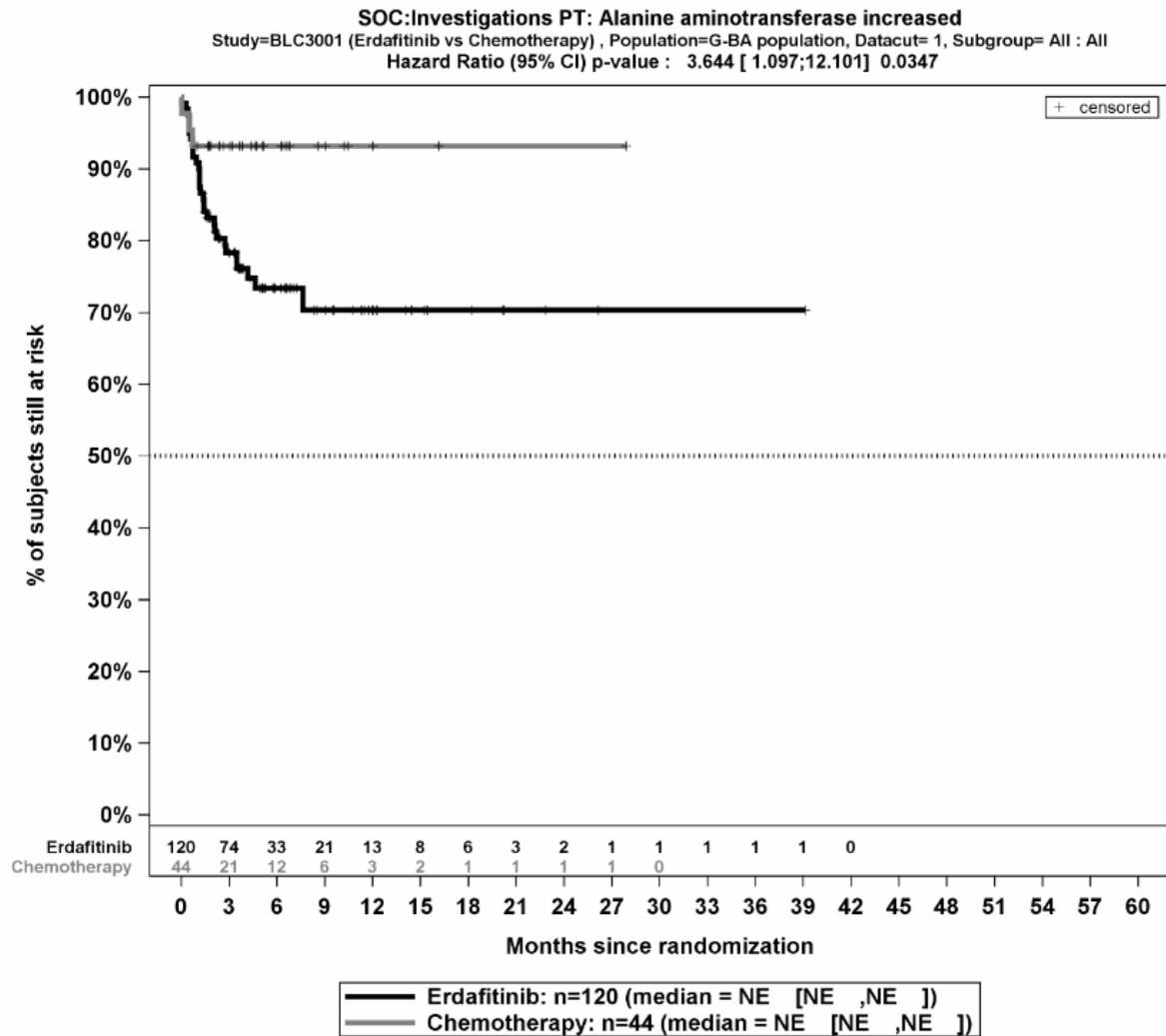


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Alaninaminotransferase erhöht* in der Studie THOR

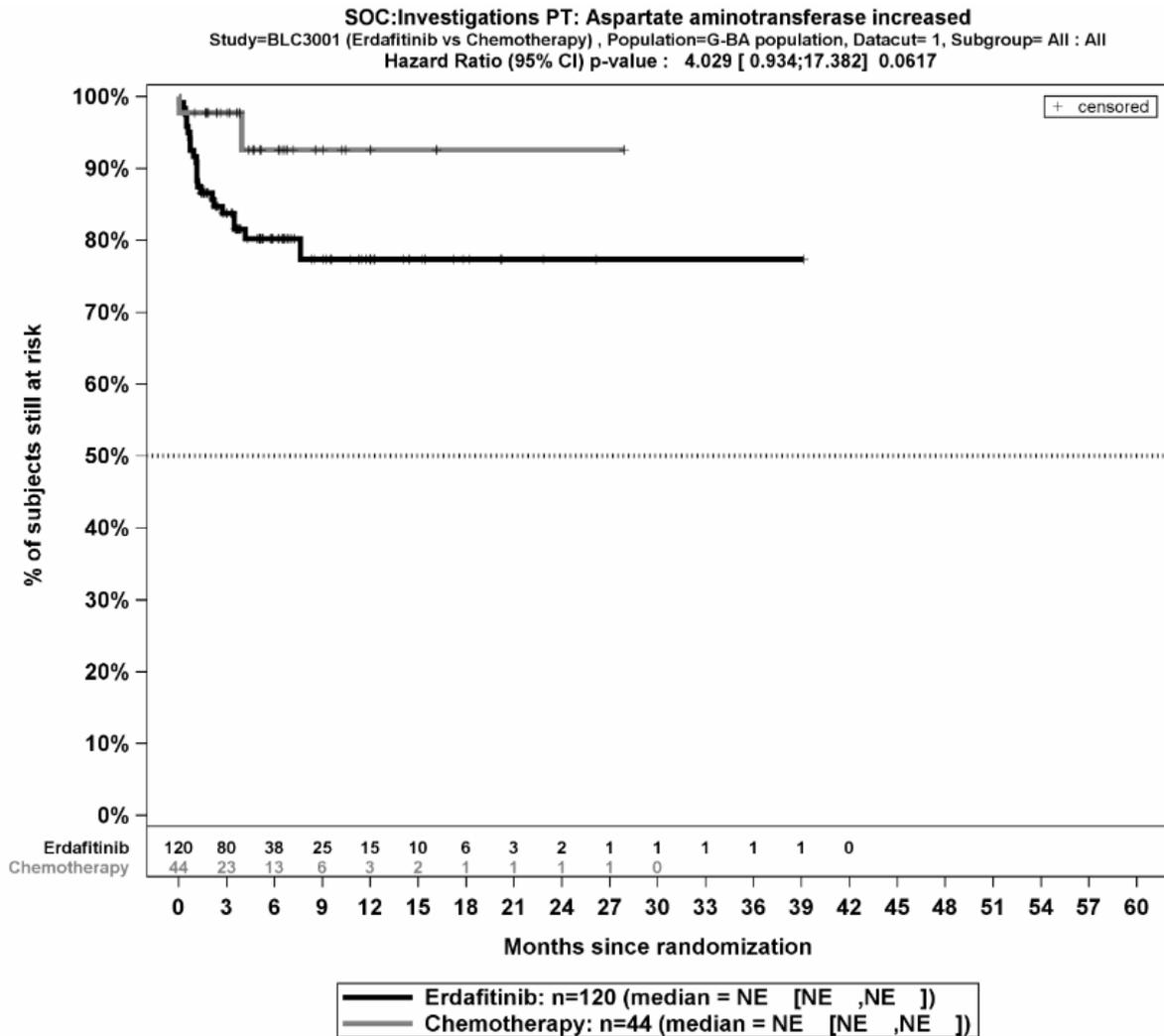


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Aspartataminotransferase erhöht* in der Studie THOR

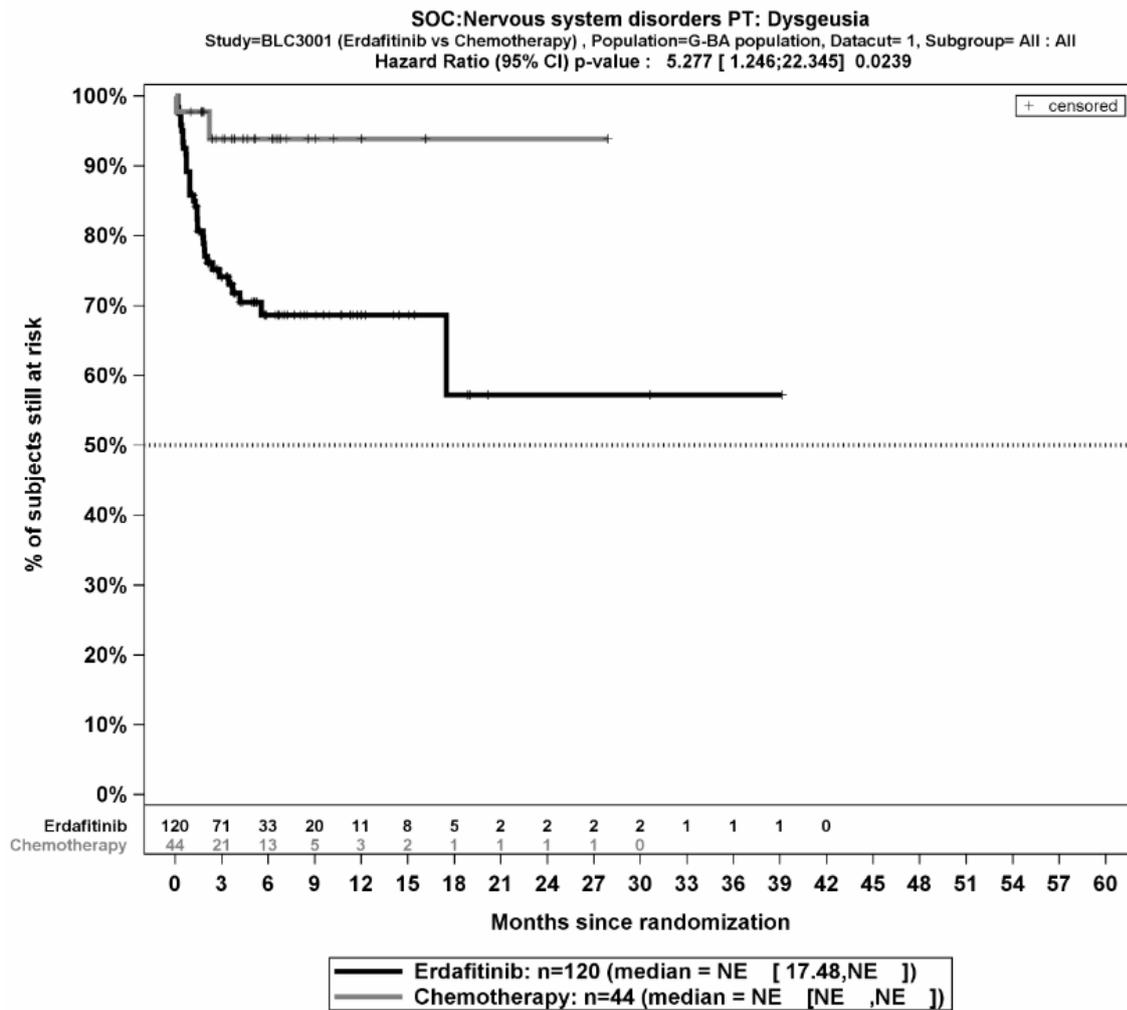


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Geschmacksstörung* in der Studie THOR

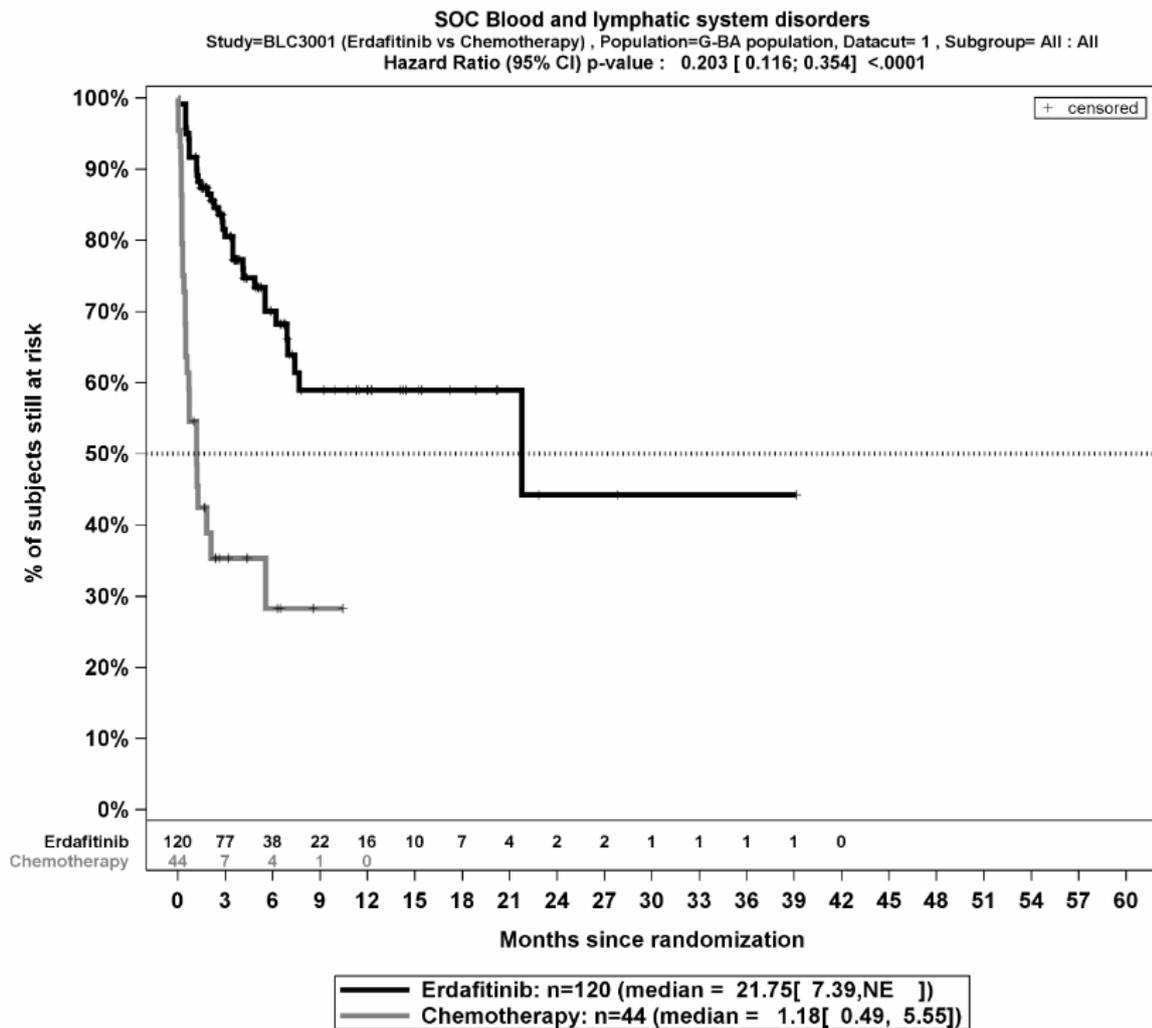


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* in der Studie THOR

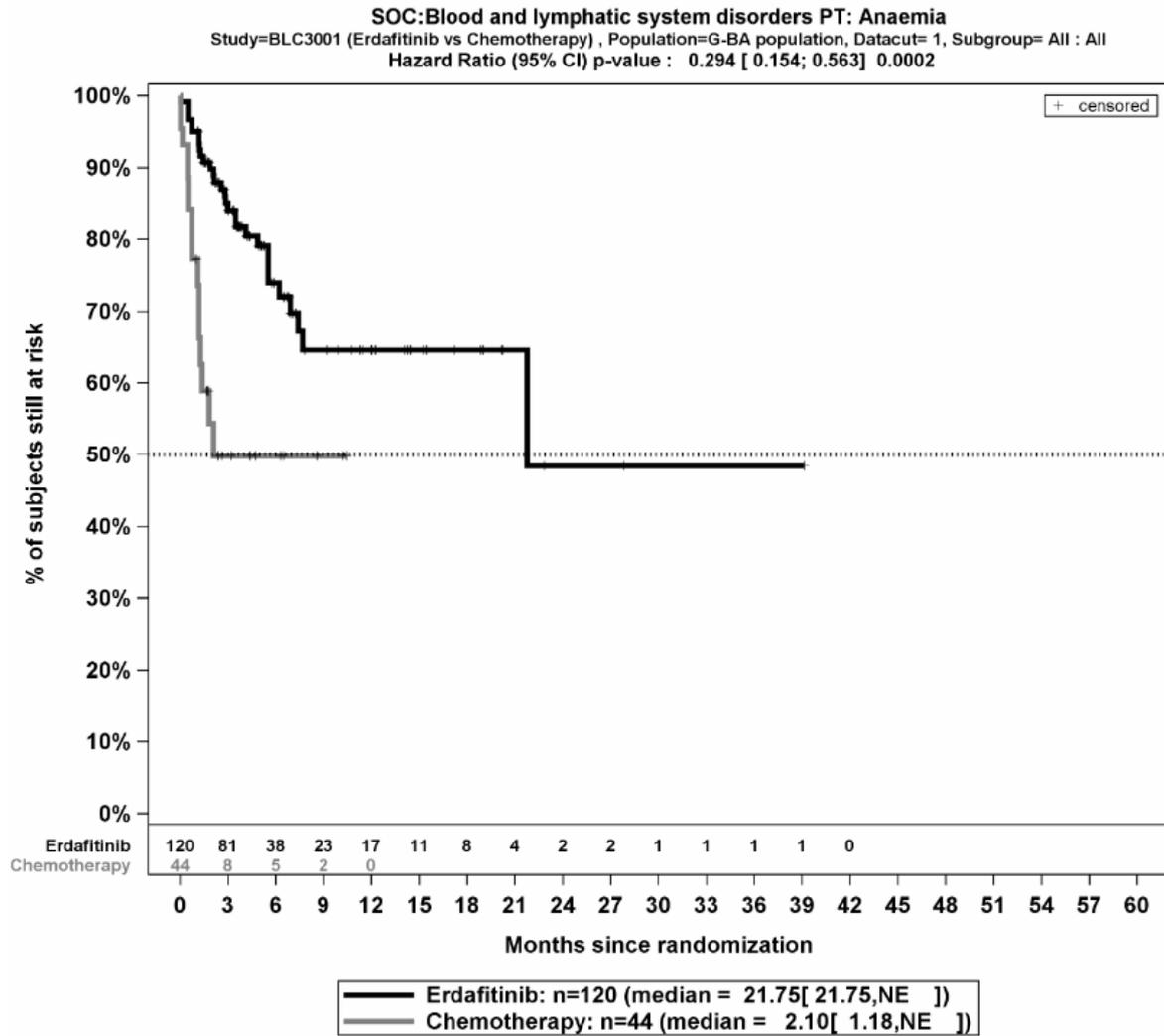


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Anämie* in der Studie THOR

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

4.3.1.3.1.9.2.2 Schwere unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung nach SOC und PT

Tabelle 4-62: Detaildarstellung *schwerer unerwünschter Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	24/120 (20,0%)	NA [10,61; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,10% [13,90%; 30,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom	12/120 (10,0%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,00% [5,60%; 18,40%] p=0,0003	NA [NA; NA] NA
Onycholyse	7/120 (5,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,60% [1,60%; 11,50%] p=0,0090	NA [NA; NA] NA
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	23/120 (19,2%)	21,88 [15,21; NA]	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,49; 3,46] p=0,6156	1,25 [0,52; 3,01] p=0,6238	3,60% [-9,60%; 16,80%] p=0,5920	0,79 [0,32; 1,92] p=0,5984
Hyponatriämie	10/120 (8,3%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,37; 10,07] p=0,4419	1,88 [0,35; 9,95] p=0,4573	3,70% [-4,40%; 11,70%] p=0,3732	1,42 [0,30; 6,80] p=0,6605
Hyperphosphatämie	7/120 (5,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00% [0,10%; 7,90%] p=0,0459	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	22/120 (18,3%)	NA [NA; NA]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,64; 4,85] p=0,2698	1,59 [0,68; 3,73] p=0,2852	7,80% [-5,00%; 20,60%] p=0,2346	1,11 [0,43; 2,88] p=0,8307
Stomatitis	8/120 (6,7%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,05 [0,40; 10,66] p=0,3937	1,95 [0,40; 9,46] p=0,4092	3,90% [-4,00%; 11,90%] p=0,3337	1,29 [0,26; 6,51] p=0,7592
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	20/120 (16,7%)	20,57 [16,00; NA]	16/44 (36,4%)	9,36 [4,60; NA]	0,33 [0,15; 0,74] p=0,0055	0,44 [0,25; 0,77] p=0,0045	-21,30% [-37,60%; -5,10%] p=0,0102	0,26 [0,12; 0,55] p=0,0004
Untersuchungen								
Gesamte SOC	11/120 (9,2%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,31; 4,06] p=0,8662	1,11 [0,33; 3,71] p=0,8665	0,90% [-9,10%; 10,90%] p=0,8588	0,73 [0,22; 2,44] p=0,6148
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	10/120 (8,3%)	NA [NA; NA]	17/44 (38,6%)	NA [2,79; NA]	0,14 [0,05; 0,37] p<0,0001	0,22 [0,11; 0,46] p<0,0001	-30,20% [-45,70%; -14,70%] p=0,0001	0,13 [0,06; 0,32] p<0,0001
Anämie	9/120 (7,5%)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,18; 1,98] p=0,3889	0,63 [0,22; 1,78] p=0,3821	-4,40% [-15,30%; 6,50%] p=0,4284	0,44 [0,14; 1,40] p=0,1637
Febrile Knochenmarksaplasie	0/120 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,20% [-13,50%; 1,00%] p=0,0915	NA [NA; NA] p=0,9958

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Leukopenie	0/120 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [11,30; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,00% [-14,60%; 0,60%] p=0,0721	NA [NA; NA] p=0,9966
Neutropenie	0/120 (0,0%)	NA [NA; NA]	8/44 (18,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-18,00% [-29,50%; -6,50%] p=0,0021	NA [NA; NA] p=0,9935
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	8/120 (6,7%)	NA [NA; NA]	9/44 (20,5%)	NA [6,93; NA]	0,28 [0,09; 0,83] p=0,0166	0,34 [0,14; 0,83] p=0,0185	-13,80% [-26,80%; -0,70%] p=0,0382	0,24 [0,09; 0,69] p=0,0074
Asthenie	2/120 (1,7%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,03; 1,94] p=0,1664	0,26 [0,03; 2,04] p=0,1990	-4,60% [-12,30%; 3,00%] p=0,2348	0,25 [0,04; 1,63] p=0,1462
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	2/120 (1,7%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,06; 1,68] p=0,1259	0,33 [0,08; 1,45] p=0,1437	-5,10% [-13,70%; 3,50%] p=0,2470	0,22 [0,04; 1,39] p=0,1080
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	8/120 (6,7%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [11,24; NA]	0,69 [0,20; 2,46] p=0,5611	0,71 [0,23; 2,20] p=0,5554	-2,80% [-13,10%; 7,40%] p=0,5912	0,44 [0,12; 1,60] p=0,2149
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen								
Gesamte SOC	6/120 (5,0%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,12; 2,13] p=0,3218	0,52 [0,14; 1,93] p=0,3294	-4,30% [-14,00%; 5,40%] p=0,3807	0,32 [0,07; 1,34] p=0,1177

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	4/120 (3,3%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,14; 3,41] p=0,6463	0,70 [0,15; 3,17] p=0,6453	-1,90% [-10,10%; 6,40%] p=0,6572	0,47 [0,10; 2,37] p=0,3636
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	3/120 (2,5%)	36,47 [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [11,07; NA]	0,19 [0,03; 1,31] p=0,1176	0,22 [0,03; 1,72] p=0,1481	-5,10% [-12,80%; 2,50%] p=0,1894	0,13 [0,02; 0,91] p=0,0393
Lungenembolie	0/120 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [11,07; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,60% [-14,00%; 0,80%] p=0,0820	NA [NA; NA] p=0,9976
a: Safety-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

Für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,33 [0,15; 0,74]; p=0,0055, RR=0,44 [0,25; 0,77]; p=0,0045). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,26 [0,12; 0,55]; p=0,0004.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,14 [0,05; 0,37]; p<0,0001, RR=0,22 [0,11; 0,46]; p<0,0001). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,13 [0,06; 0,32]; p<0,0001.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,28 [0,09; 0,83]; p=0,0166, RR=0,34 [0,14; 0,83]; p=0,0185). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,24 [0,09; 0,69]; p=0,0074.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,13 [0,02; 0,91]; p=0,0393.

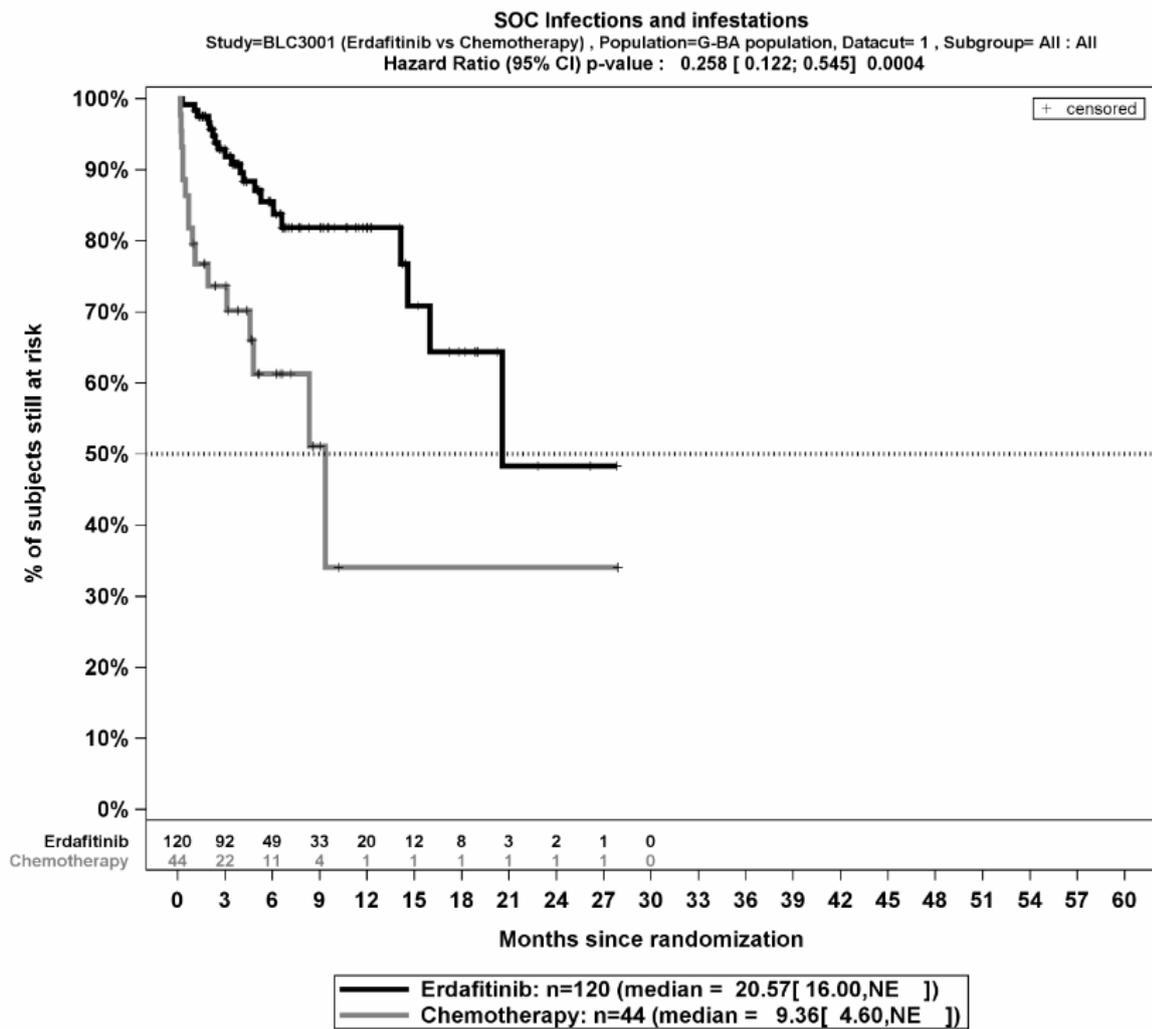


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* aus der Studie THOR

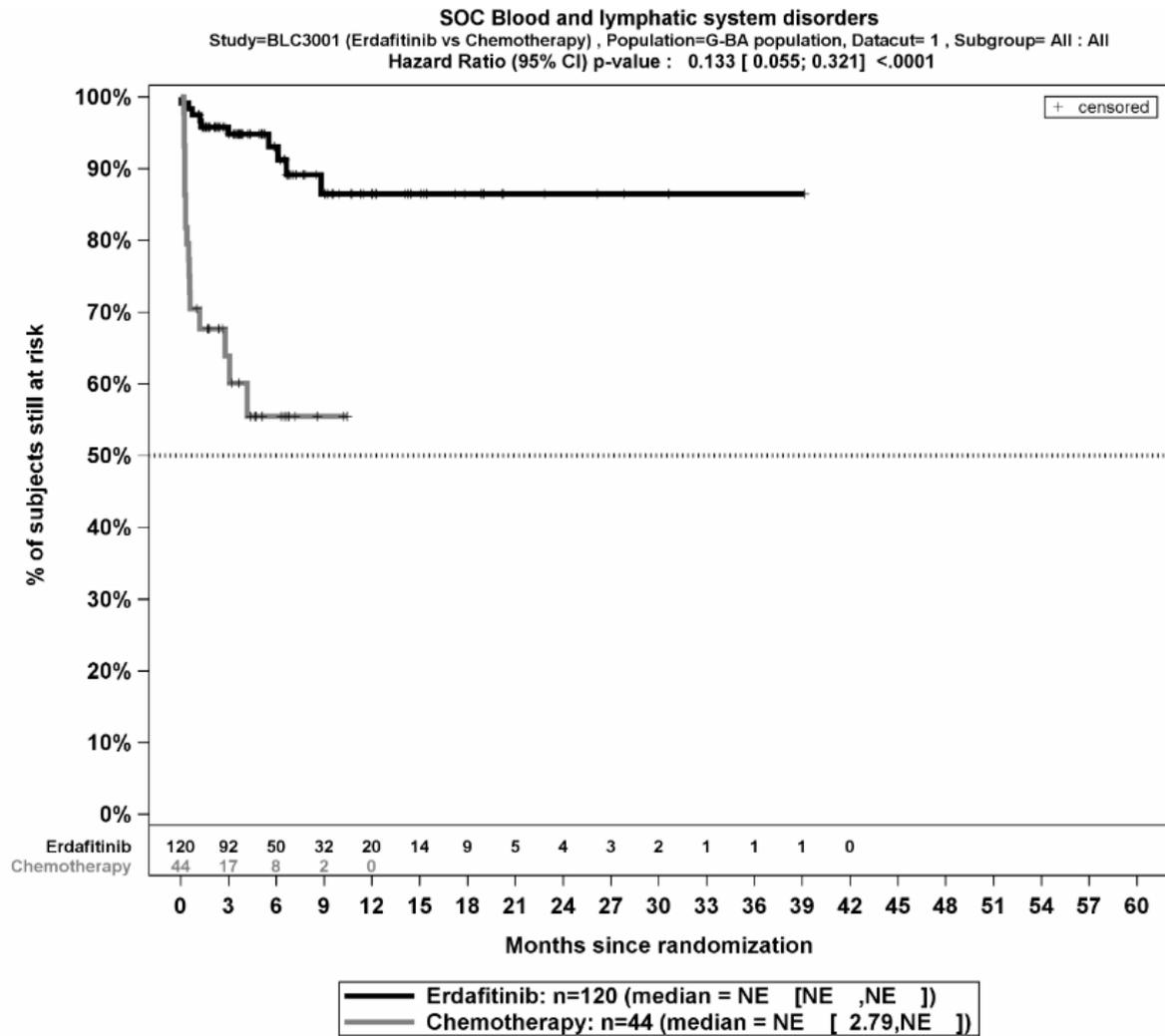


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* aus der Studie THOR

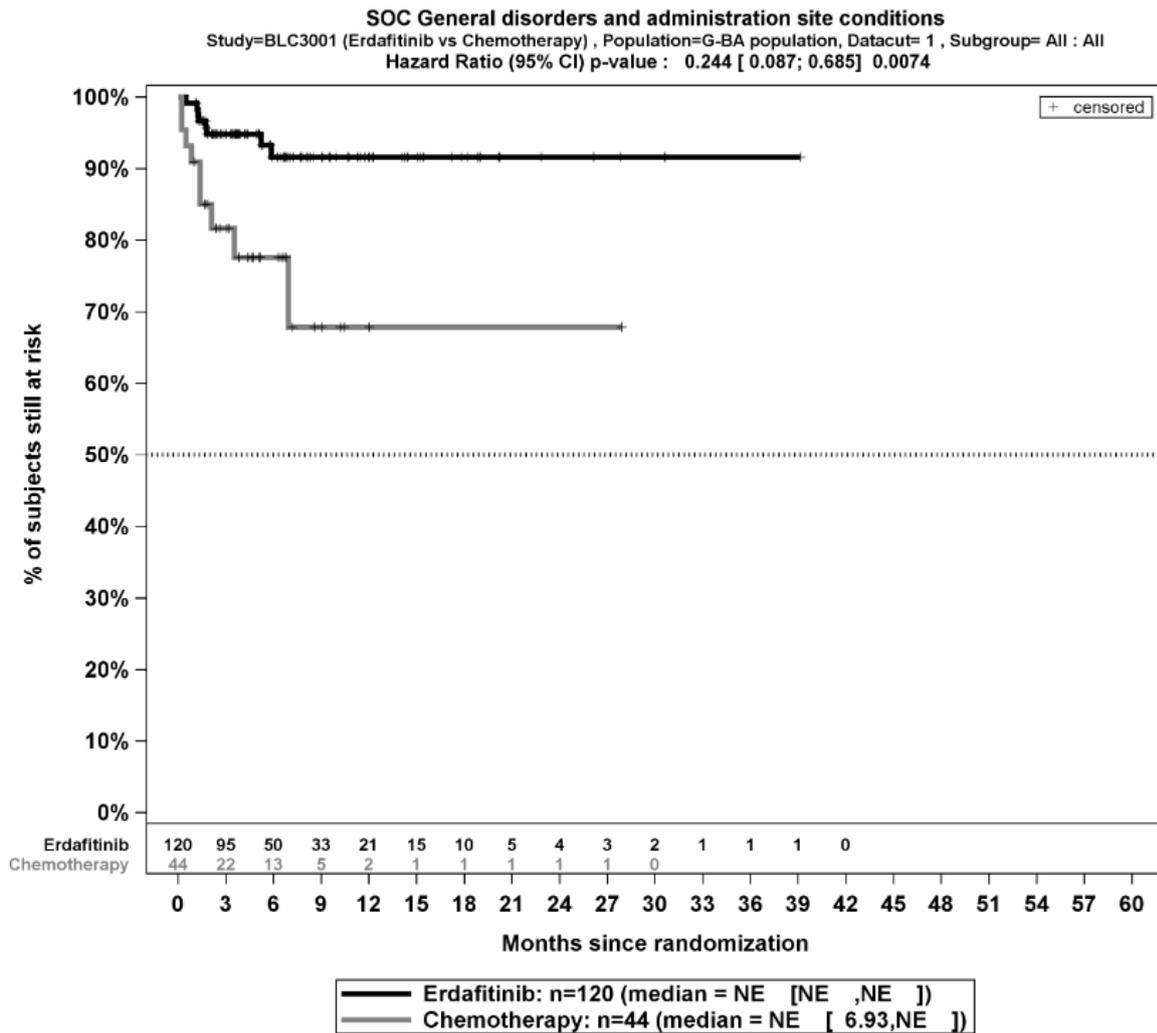


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* aus der Studie THOR

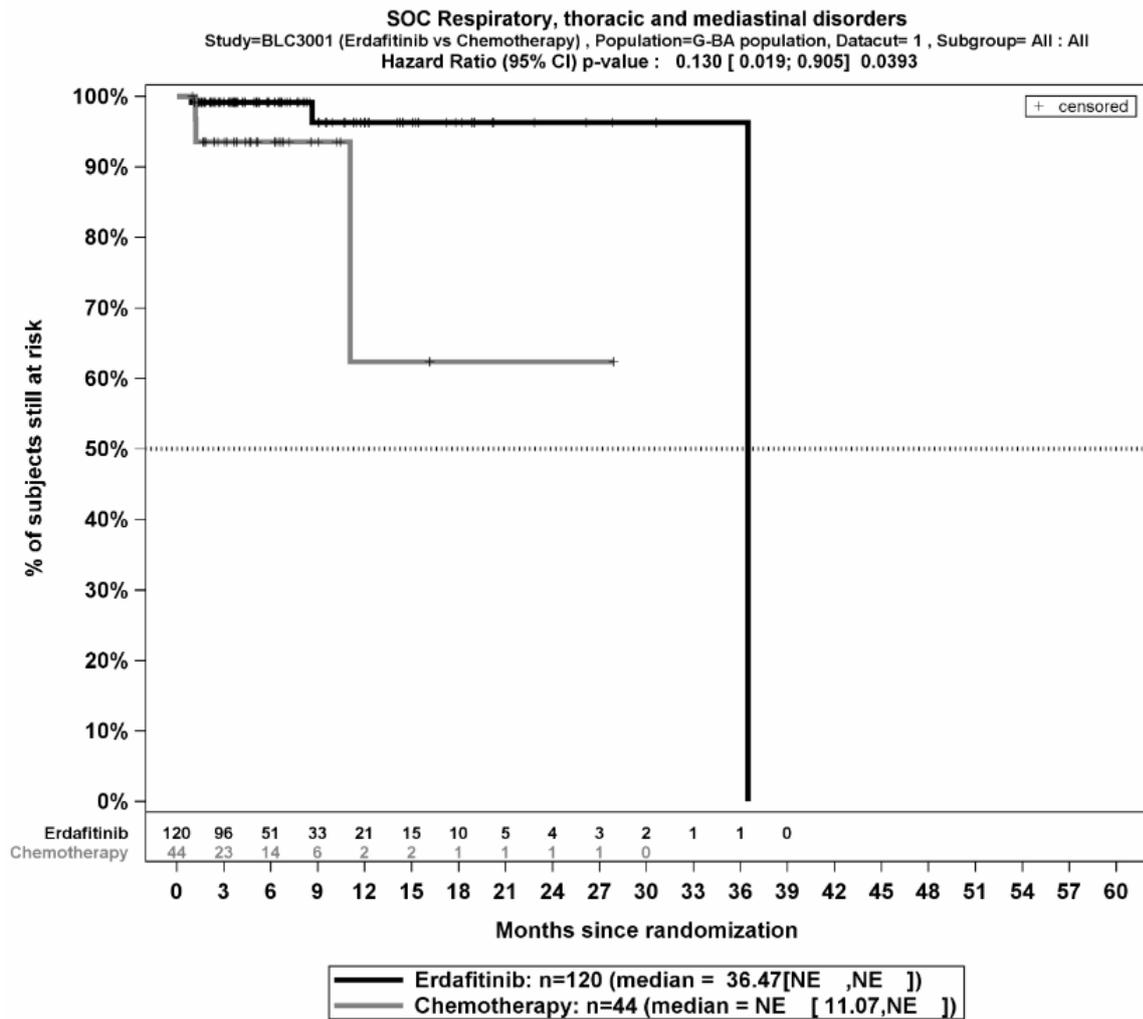


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* aus der Studie THOR

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

4.3.1.3.1.9.2.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung nach SOC und PT

Tabelle 4-63: Detaildarstellung *schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	19/120 (15,8%)	20,57 [16,00; NA]	11/44 (25,0%)	NA [4,80; NA]	0,49 [0,20; 1,21] p=0,1238	0,57 [0,29; 1,15] p=0,1156	-10,90% [-25,50%; 3,80%] p=0,1462	0,36 [0,16; 0,84] p=0,0173
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	11/120 (9,2%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,45; 9,54] p=0,3174	2,02 [0,48; 8,54] p=0,3402	4,90% [-4,00%; 13,80%] p=0,2775	1,66 [0,35; 7,93] p=0,5223
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	8/120 (6,7%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,25; 4,06] p=0,9886	1,01 [0,27; 3,75] p=0,9886	0,10% [-9,20%; 9,30%] p=0,9886	0,63 [0,15; 2,57] p=0,5213
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	7/120 (5,8%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,28; 8,30] p=0,6376	1,49 [0,28; 7,99] p=0,6425	2,00% [-5,60%; 9,70%] p=0,6025	1,04 [0,21; 5,19] p=0,9609
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	6/120 (5,0%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,12; 2,00] p=0,3246	0,51 [0,13; 1,96] p=0,3271	-4,40% [-13,90%; 5,10%] p=0,3655	0,38 [0,10; 1,51] p=0,1699

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	4/120 (3,3%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,07; 2,41] p=0,2541	0,42 [0,09; 2,00] p=0,2735	-4,10% [-12,50%; 4,40%] p=0,3454	0,17 [0,03; 1,09] p=0,0613
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	2/120 (1,7%)	NA [NA; NA]	8/44 (18,2%)	NA [NA; NA]	0,04 [0,01; 0,31] p<0,0001	0,06 [0,01; 0,41] p=0,0038	-17,60% [-29,40%; -5,90%] p=0,0033	0,06 [0,01; 0,30] p=0,0007
Febrile Knochenmarksaplasie	0/120 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,20% [-13,50%; 1,00%] p=0,0915	NA [NA; NA] p=0,9958
<p>a: Safety-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: (2)</p>								

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE nach SOC und PT* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,04 [0,01; 0,31]; $p < 0,0001$, RR=0,06 [0,01; 0,41]; $p = 0,0038$). In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,06 [0,01; 0,30]; $p = 0,0007$.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. In der zeit-adjustierten Analyse ergibt sich ein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,36 [0,16; 0,84]; $p = 0,0173$.

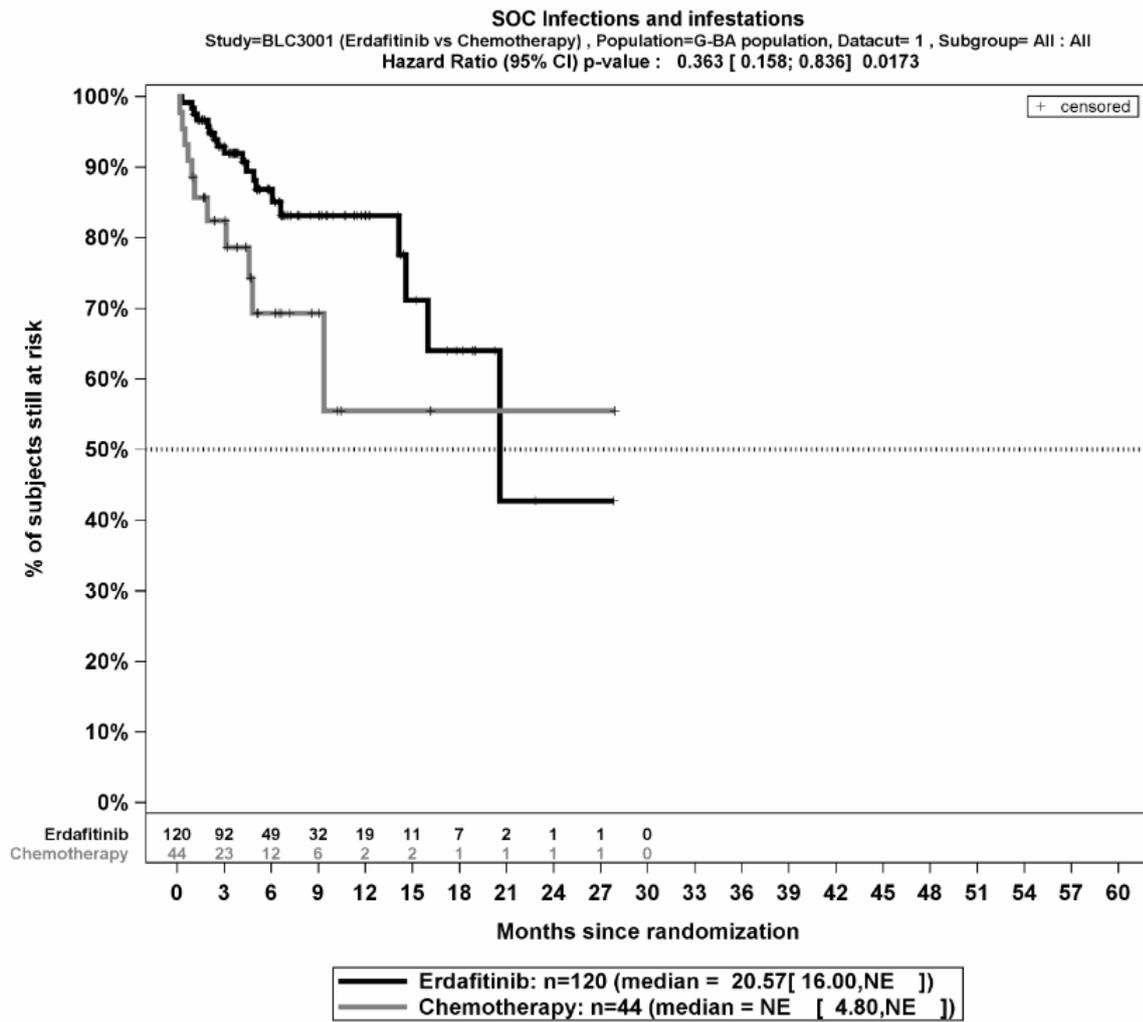


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* aus der Studie THOR

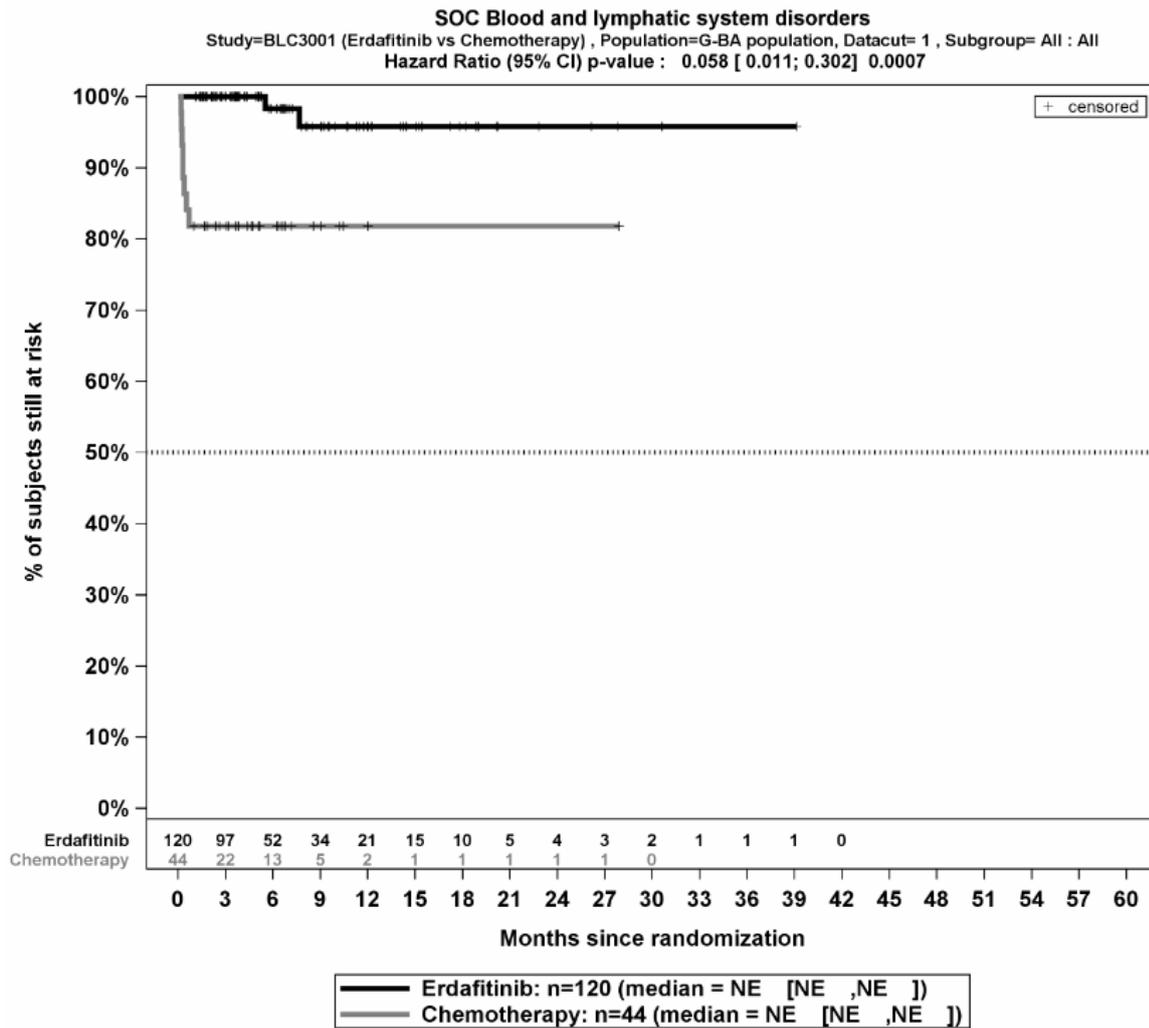


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* aus der Studie THOR

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

4.3.1.3.1.9.2.4 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen – Detaildarstellung nach SOC und PTTabelle 4-64: Detaildarstellung *unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	4/120 (3,3%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,11; 3,88] p=0,6190	0,68 [0,15; 2,99] p=0,6049	-1,70% [-8,90%; 5,60%] p=0,6557	0,35 [0,04; 2,71] p=0,3118
COVID-19	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,90%; 2,00%] p=0,4612	NA [NA; NA] NA
Paronychie	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-1,00%; 3,50%] p=0,2630	NA [NA; NA] NA
Aspirations-pneumonie	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,80%; 1,50%] p=0,5685	NA [NA; NA] NA
Pneumonie nekrotisierend	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-1,00%; 3,50%] p=0,2630	NA [NA; NA] NA
Atypische Pneumonie	0/120 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,00% [-8,10%; 2,10%] p=0,2447	NA [NA; NA] p=1,0000
Septischer Schock	0/120 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,10% [-6,30%; 2,20%] p=0,3393	NA [NA; NA] p=0,9975

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	3/120 (2,5%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40% [-0,60%; 5,50%] p=0,1210	NA [NA; NA] NA
Abhebung des retinalen Pigmentepithels	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-1,00%; 3,50%] p=0,2630	NA [NA; NA] NA
Keratitis	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,90%; 2,00%] p=0,4674	NA [NA; NA] NA
Sehen verschwommen	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,90%; 2,20%] p=0,4414	NA [NA; NA] NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	3/120 (2,5%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,14; 4,32] p=0,7584	0,78 [0,17; 3,71] p=0,7588	-1,10% [-8,60%; 6,50%] p=0,7837	0,64 [0,10; 3,96] p=0,6355
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	2/120 (1,7%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,08; 3,25] p=0,4454	0,52 [0,10; 2,83] p=0,4514	-2,30% [-9,50%; 4,90%] p=0,5257	0,38 [0,05; 2,82] p=0,3462
Plötzlicher Tod	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-1,00%; 3,50%] p=0,2630	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	3/120 (2,5%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,10% [-0,40%; 6,50%] p=0,0783	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Onycholyse	2/120 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [-0,80%; 4,50%] p=0,1805	NA [NA; NA] NA
Trockene Haut	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,90%; 2,00%] p=0,4674	NA [NA; NA] NA
Nagelverfärbung	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,90%; 2,00%] p=0,4674	NA [NA; NA] NA
Nageldystrophie	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-1,00%; 3,50%] p=0,2630	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	2/120 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,20% [-1,00%; 3,30%] p=0,2889	NA [NA; NA] NA
Dysphagie	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,90%; 2,20%] p=0,4414	NA [NA; NA] NA
Mundulzeration	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,90%; 2,00%] p=0,4674	NA [NA; NA] NA
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	2/120 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [-0,80%; 4,50%] p=0,1787	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nekrose einer Extremität	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,90%; 2,00%] p=0,4612	NA [NA; NA] NA
Hypotonie	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-1,00%; 3,50%] p=0,2630	NA [NA; NA] NA
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,90%; 2,20%] p=0,4414	NA [NA; NA] NA
Herz- und Atemstillstand	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,90%; 2,20%] p=0,4414	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-1,00%; 3,50%] p=0,2630	NA [NA; NA] NA
Hämaturie	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-1,00%; 3,50%] p=0,2630	NA [NA; NA] NA
Harnretention	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-1,00%; 3,50%] p=0,2630	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	0/120 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,00% [-17,50%; -0,40%] p=0,0393	NA [NA; NA] p=0,9953

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Febrile Knochenmarksaplasie	0/120 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,20% [-13,50%; 1,00%] p=0,0915	NA [NA; NA] p=0,9957
Febrile Neutropenie	0/120 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,70% [-7,60%; 2,10%] p=0,2690	NA [NA; NA] p=0,9988
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	0/120 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,10% [-6,30%; 2,20%] p=0,3393	NA [NA; NA] p=0,9978
Hyponatriämie	0/120 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,10% [-6,30%; 2,20%] p=0,3393	NA [NA; NA] p=0,9978
<p>a: Safety-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)</p>								

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen*, nach *SOC und PT* keine signifikanten SOC oder PT.

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

4.3.1.3.1.9.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**4.3.1.3.1.9.3.1 Zentrale seröse Retinopathie**Tabelle 4-65: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Zentrale seröse Retinopathie* aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Zentrale seröse Retinopathie								
THOR	21/120 (17,5%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,30% [11,50%; 27,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zentrale seröse Retinopathie								
THOR	3/120 (2,5%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,50% [-0,60%; 5,60%] p=0,1160	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zentrale seröse Retinopathie								
THOR	2/120 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-0,80%; 4,60%] p=0,1726	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Zentrale seröse Retinopathie								
THOR	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-1,00%; 3,50%] p=0,2630	NA [NA; NA] NA
<p>a: Safety-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)</p>								

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Zentrale seröse Retinopathie* im Behandlungsarm 21 Ereignisse (17,5%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=19,30% [11,50%; 27,10%]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Zentrale seröse Retinopathie* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (2,5%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zentrale seröse Retinopathie* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,7%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Zentrale seröse Retinopathie* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,8%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

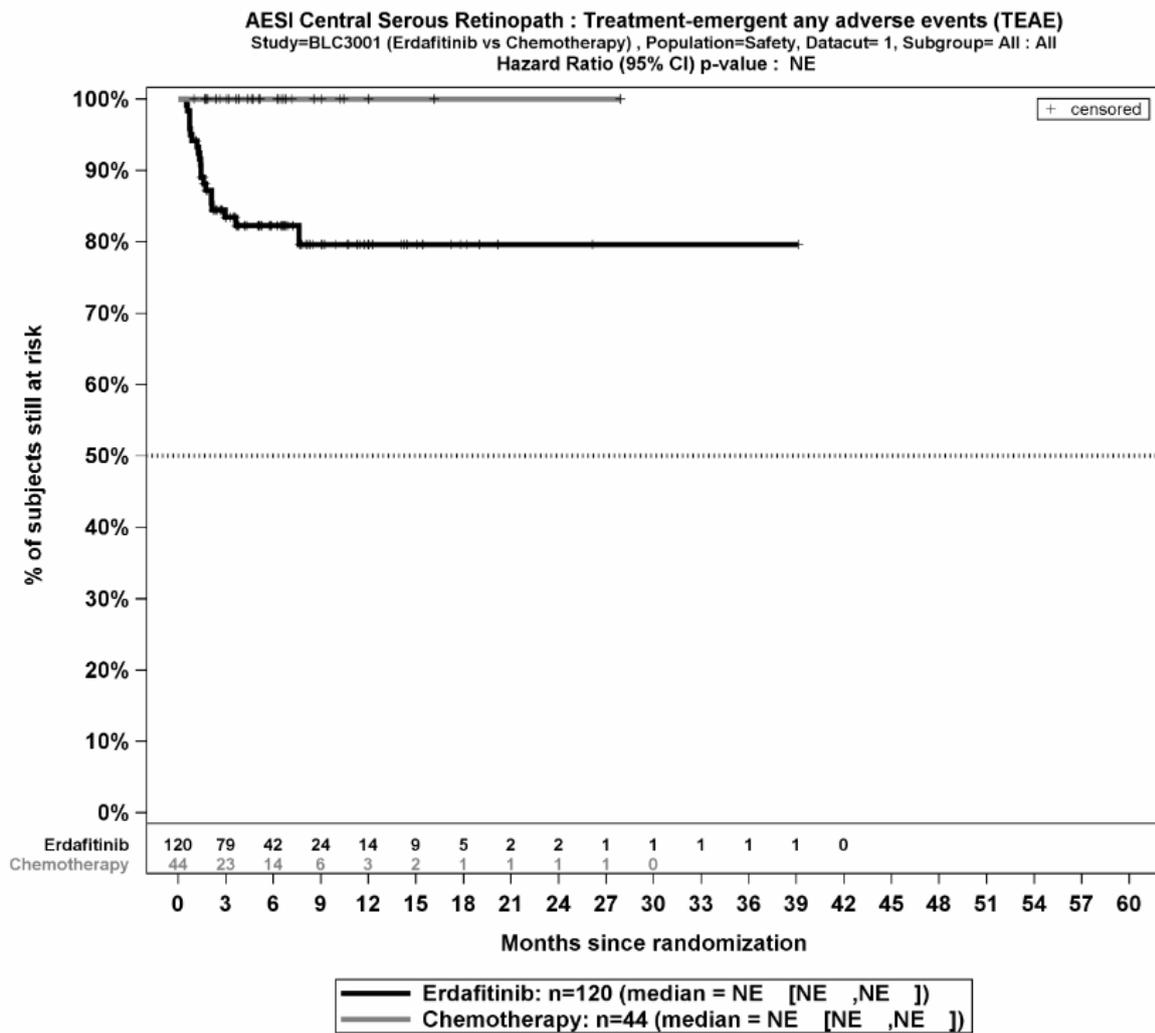


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Zentrale seröse Retinopathie* aus der Studie THOR

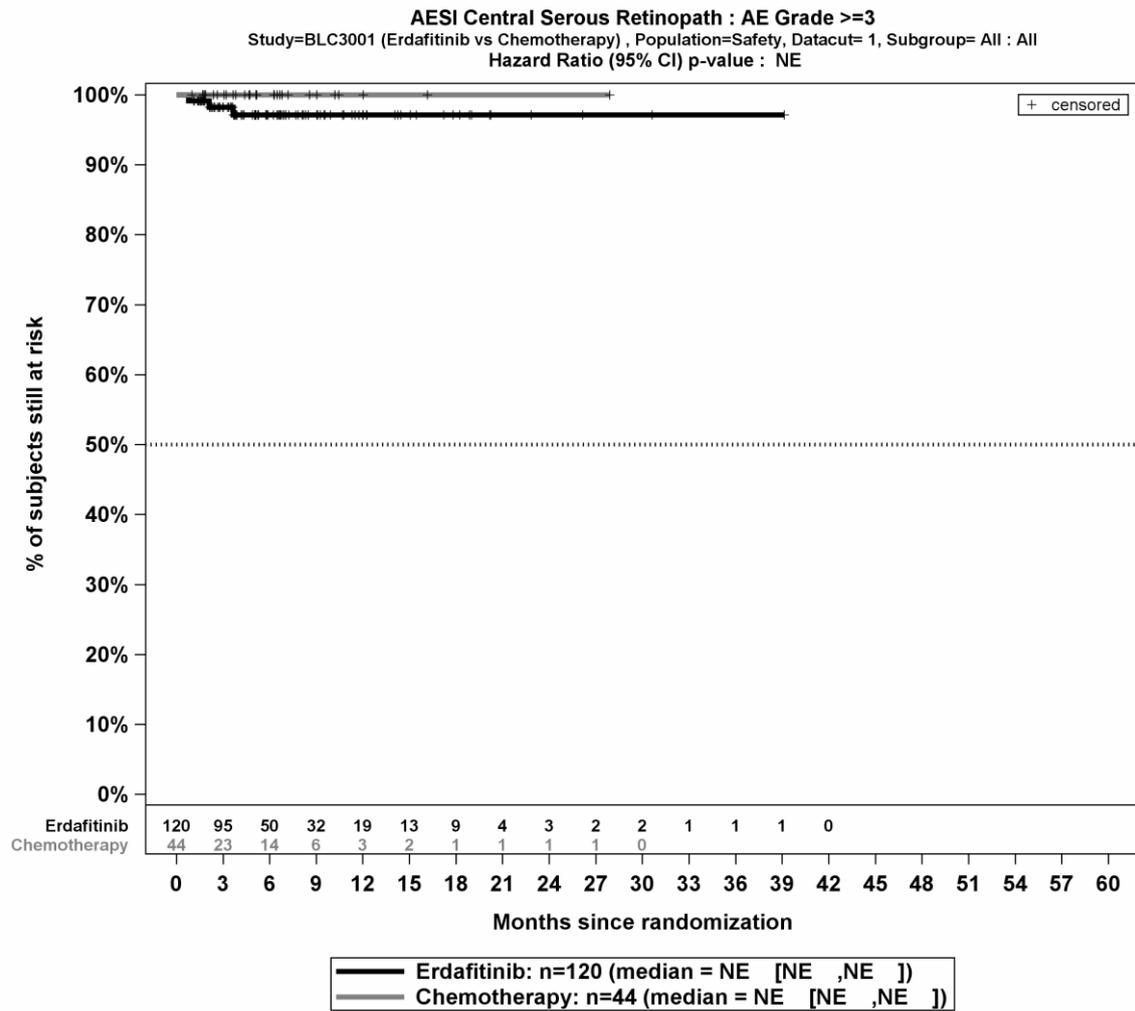


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE ≥ 3) – Zentrale seröse Retinopathie* aus der Studie THOR

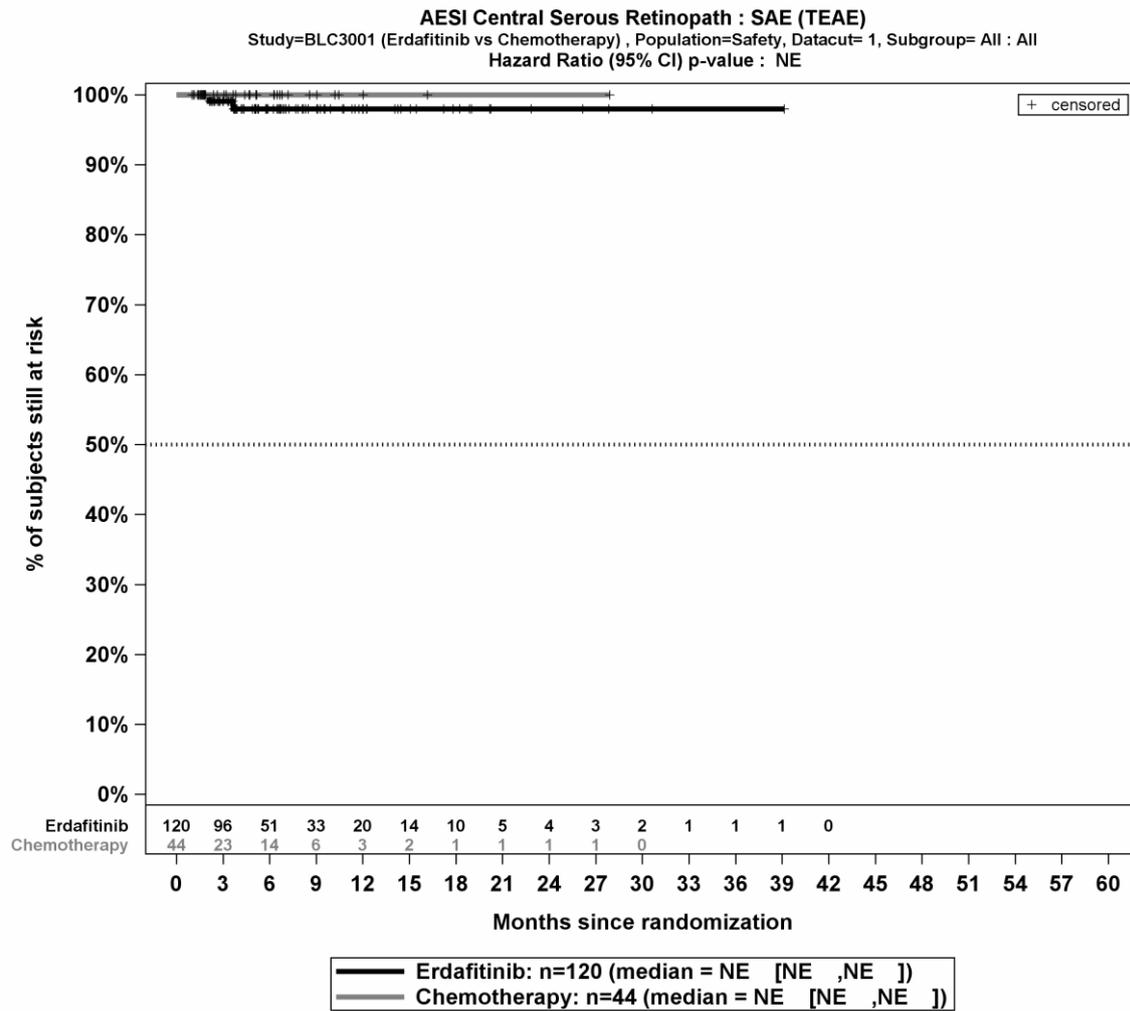


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Zentrale seröse Retinopathie* aus der Studie THOR

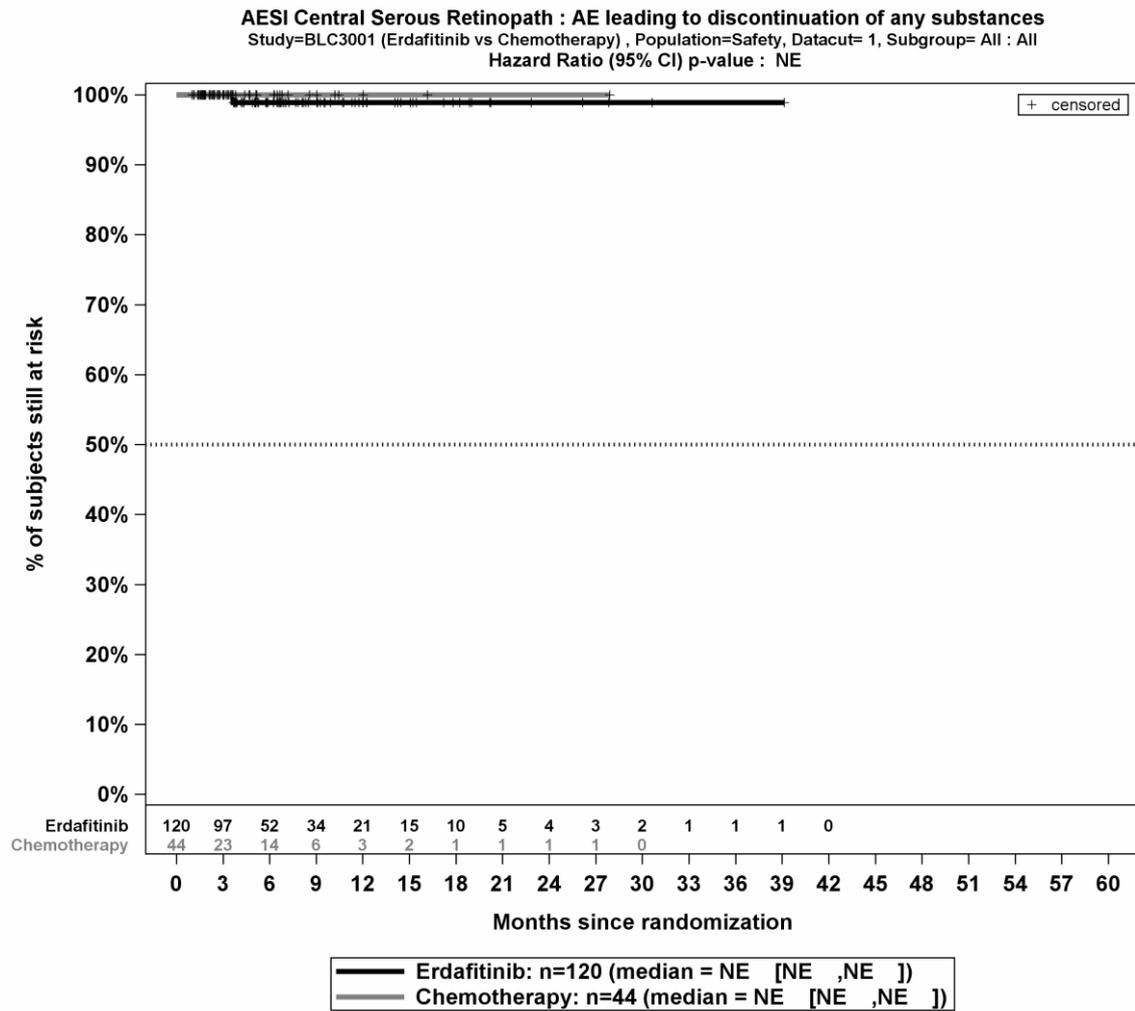


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Zentrale seröse Retinopathie* aus der Studie THOR

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

4.3.1.3.1.9.3.2 Augentoxizität

Tabelle 4-66: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Augentoxizität* aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Augentoxizität								
THOR	50/120 (41,7%)	10,05 [3,48; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	37,34 [4,62; 301,55] p<0,0001	21,02 [2,71; 162,98] p=0,0036	41,70% [31,10%; 52,20%] p<0,0001	19,09 [2,61; 139,64] p=0,0037
UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Augentoxizität								
THOR	2/120 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [-0,80%; 4,50%] p=0,1805	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Augentoxizität								
THOR	0/120 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Augentoxizität								
THOR	2/120 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,20% [-1,00%; 3,30%] p=0,2889	NA [NA; NA] NA
a: Safety-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Augentoxizität* im Behandlungsarm 50 Ereignisse (41,7%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (2,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=37,34 [4,62; 301,55]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=21,02 [2,71; 162,98]; $p = 0,0036$) und die Risikodifferenz (RD=41,70% [31,10%; 52,20%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,05 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=19,09 [2,61; 139,64]; $p = 0,0037$).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Augentoxizität* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,7%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Augentoxizität* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Augentoxizität* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,7%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

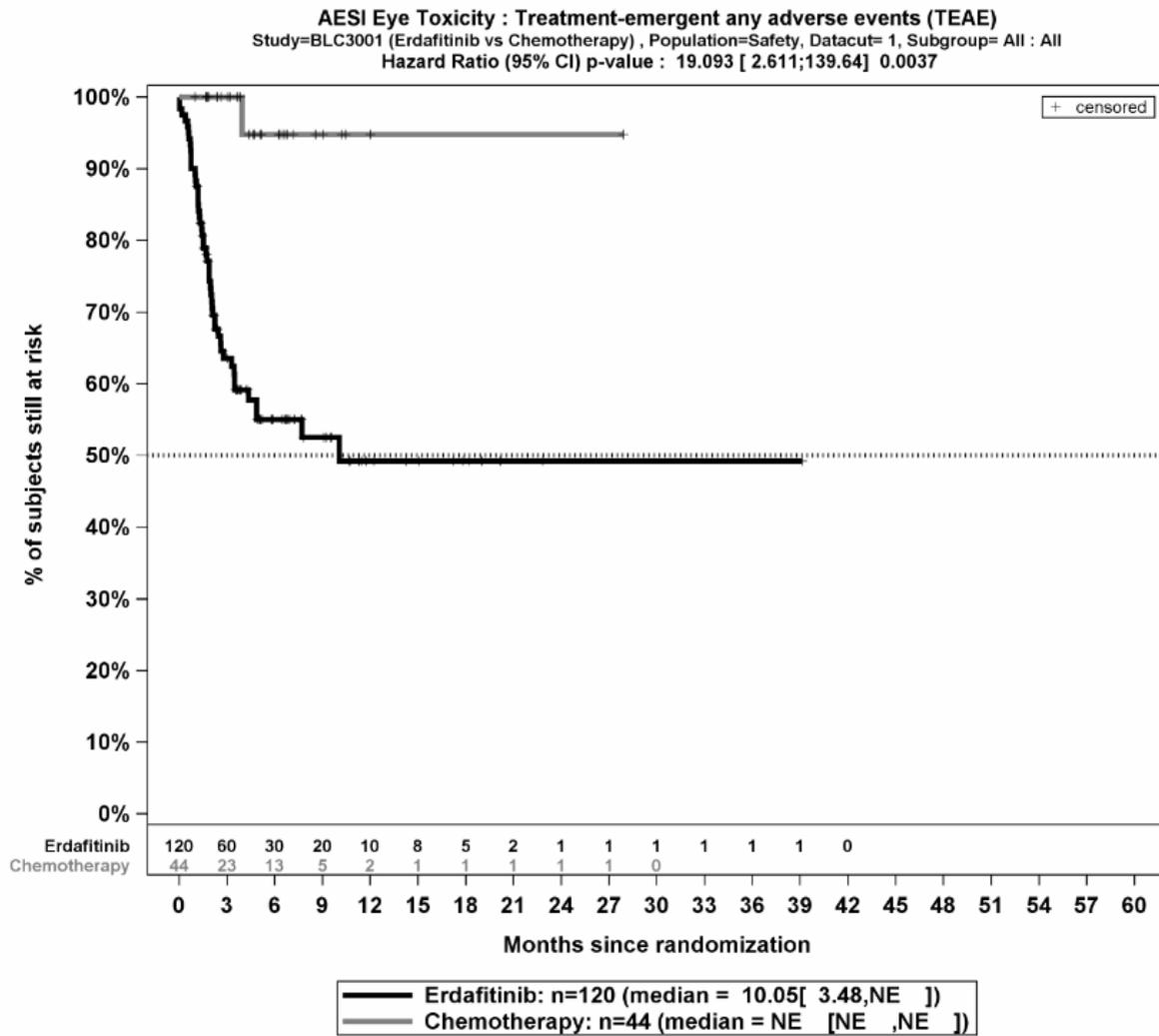


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Augentoxizität* aus der Studie THOR

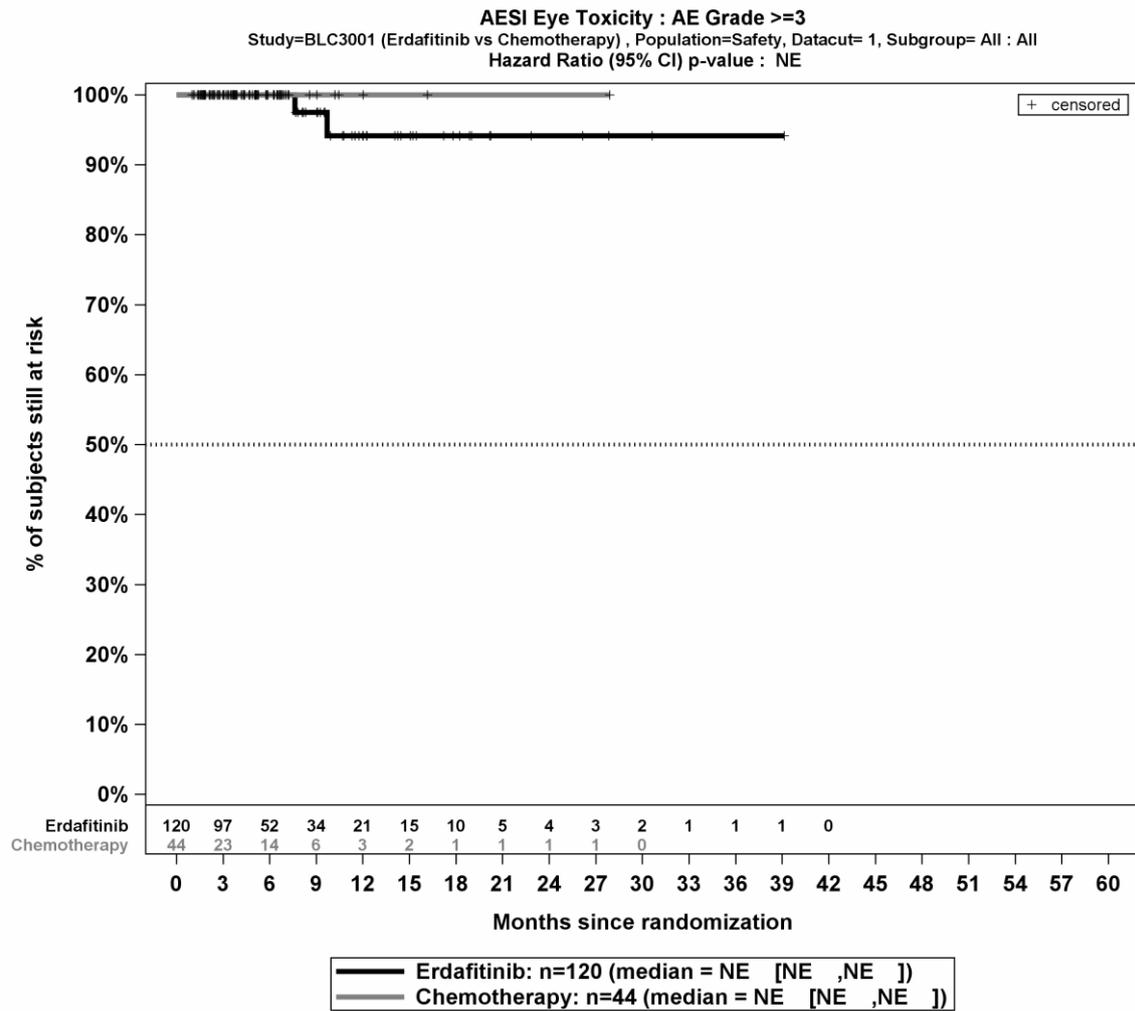


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE ≥ 3) – Agentoxizität* aus der Studie THOR

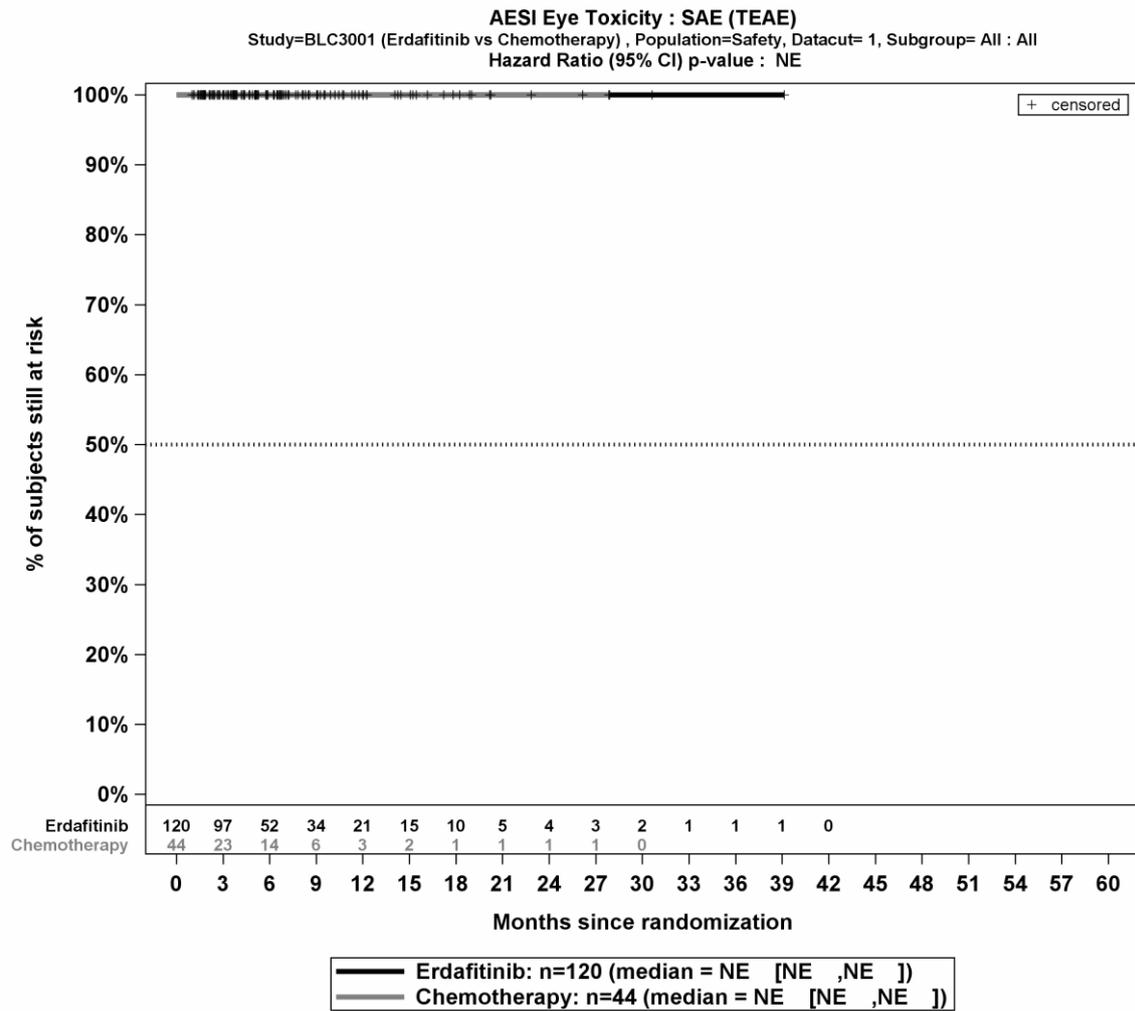


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Augentoxizität* aus der Studie THOR

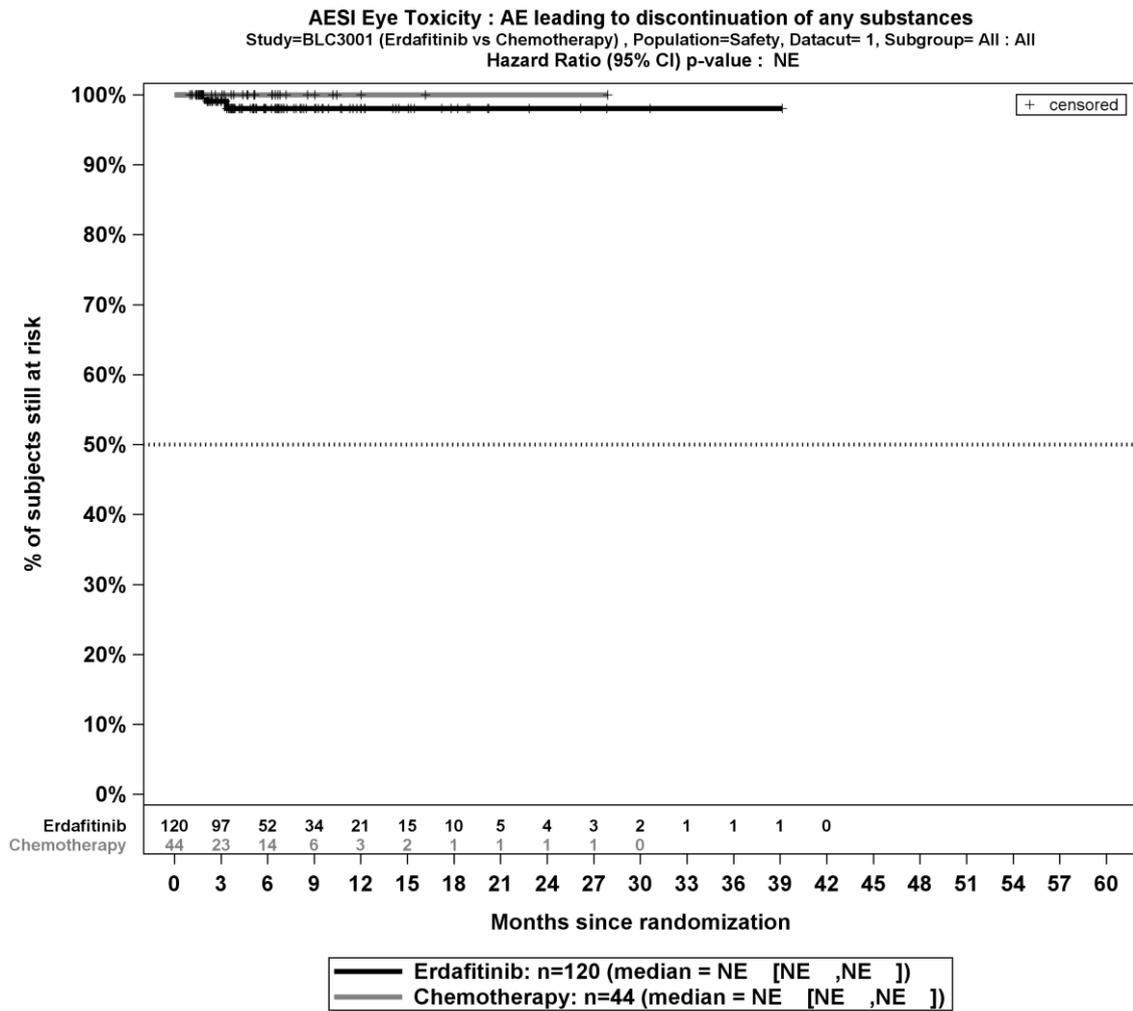


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Augentoxizität* aus der Studie THOR

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

4.3.1.3.1.9.3.3 NageltoxizitätTabelle 4-67: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Nageltoxizität* aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Nageltoxizität								
THOR	79/120 (65,8%)	2,79 [2,14; 3,25]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	58,09 [11,00; 306,67] p<0,0001	12,05 [3,59; 40,42] p<0,0001	62,10% [50,60%; 73,60%] p<0,0001	20,85 [4,97; 87,43] p<0,0001
UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Nageltoxizität								
THOR	14/120 (11,7%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,80% [7,80%; 21,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Nageltoxizität								
THOR	0/120 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Nageltoxizität								
THOR	4/120 (3,3%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,40% [0,30%; 8,40%] p=0,0349	NA [NA; NA] NA
<p>a: Safety-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: (2)</p>								

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Nageltoxizität* im Behandlungsarm 79 Ereignisse (65,8%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (4,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=58,09 [11,00; 306,67]; $p < 0,0001$), das Relative Risiko (RR=12,05 [3,59; 40,42]; $p < 0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=62,10% [50,60%; 73,60%]; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,79 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=20,85 [4,97; 87,43]; $p < 0,0001$).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Nageltoxizität* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (11,7%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=14,80% [7,80%; 21,80%]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Nageltoxizität* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Nageltoxizität* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (3,3%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=4,40% [0,30%; 8,40%]; $p = 0,0349$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

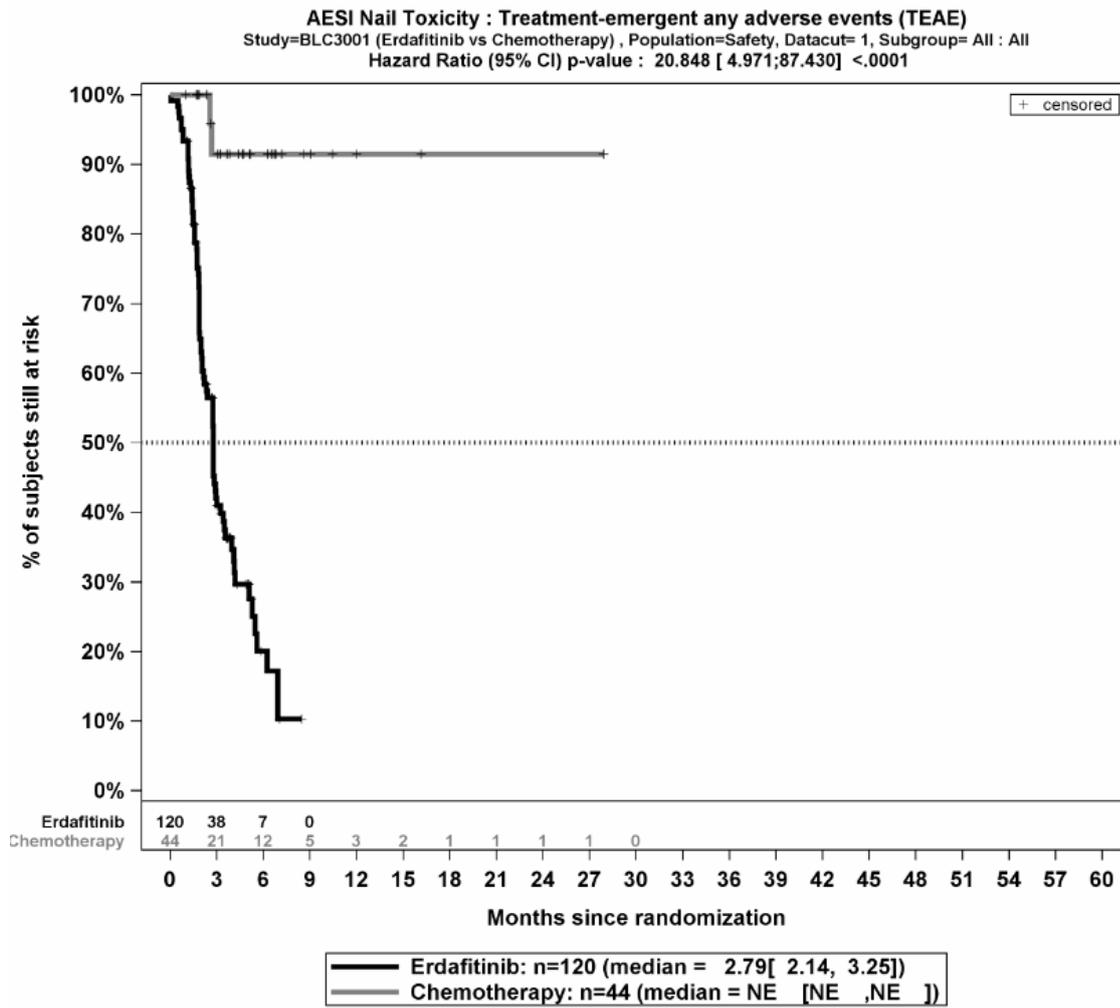


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Nageltoxizität* aus der Studie THOR

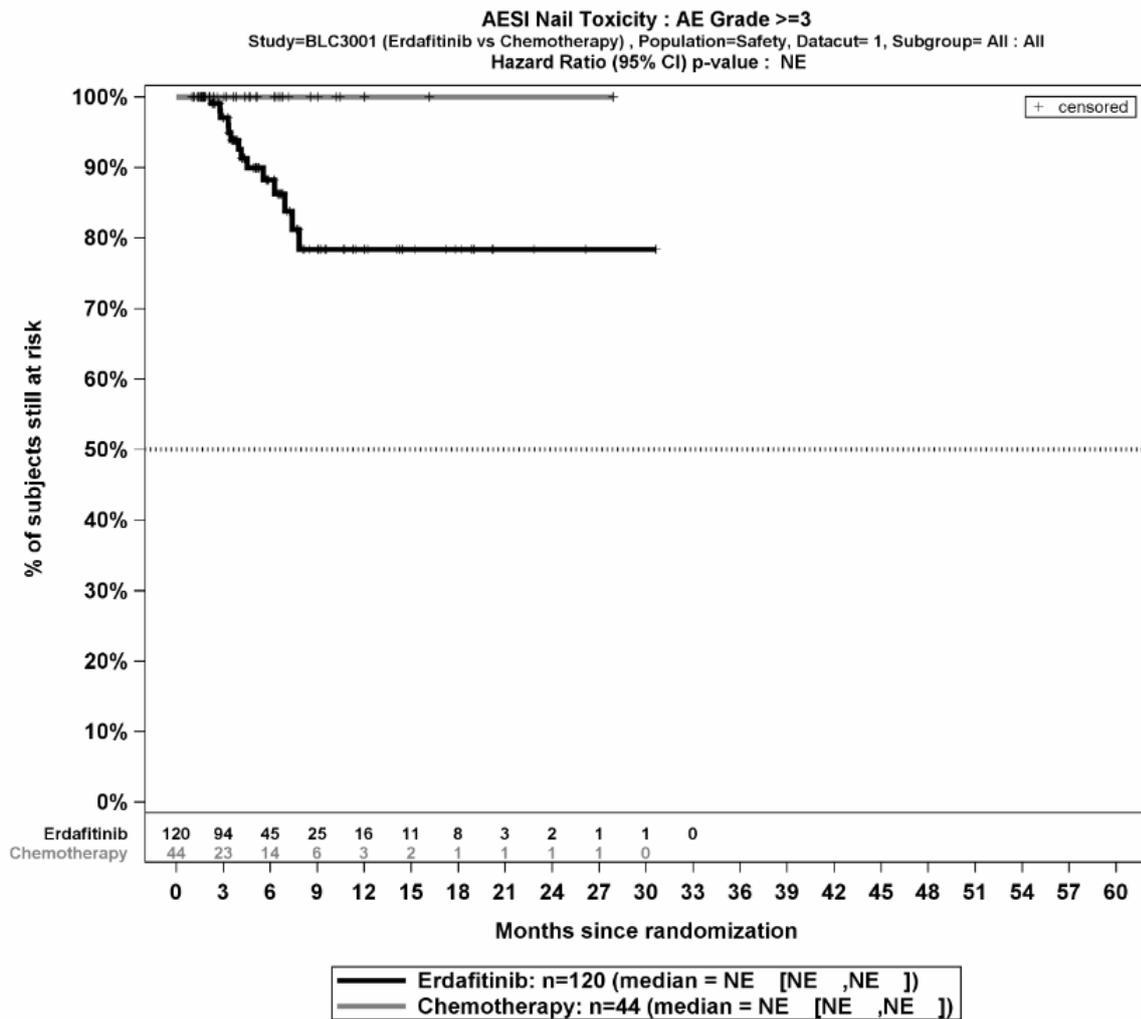


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Nageltoxizität aus der Studie THOR

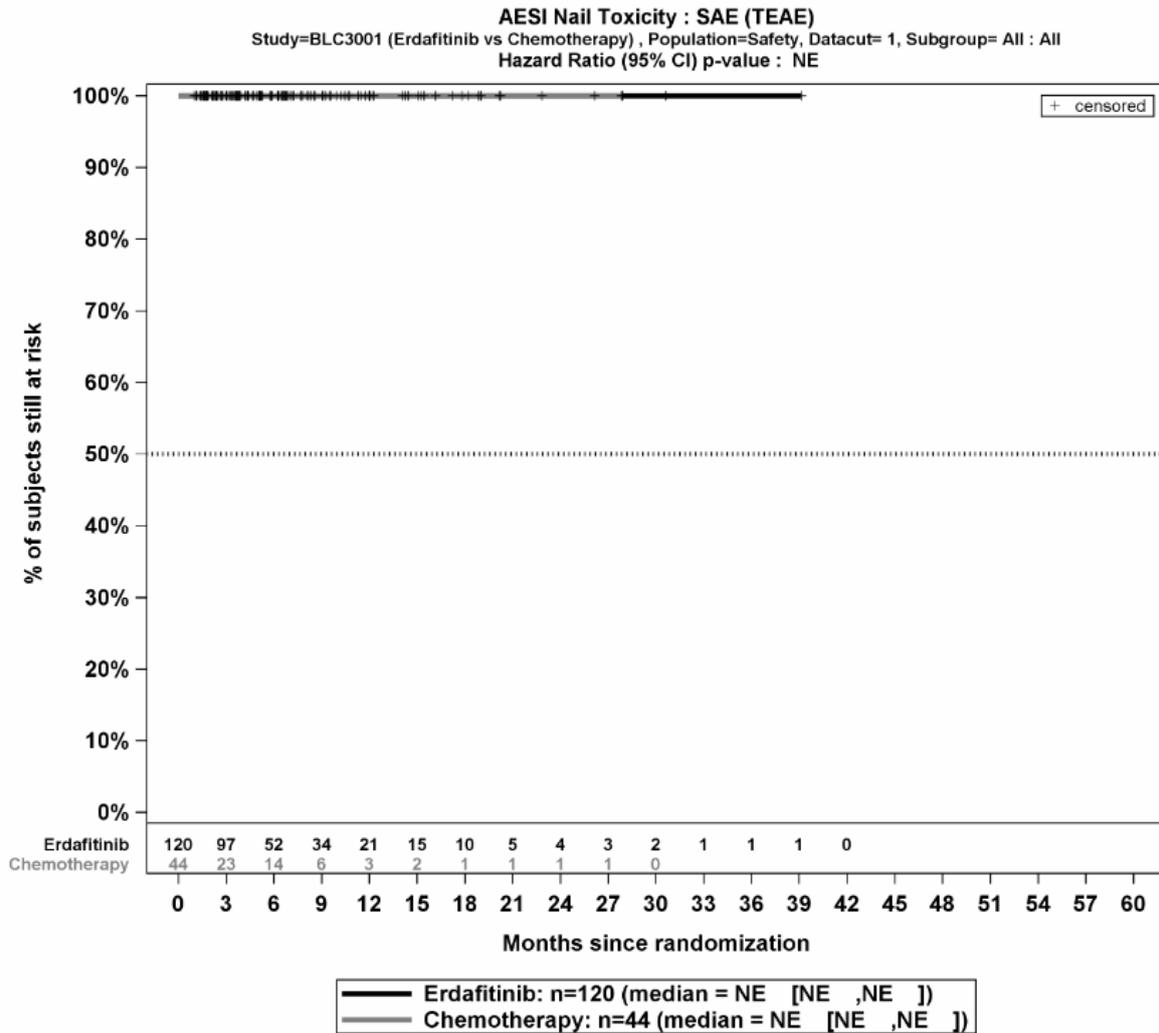


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Nageltoxizität* aus der Studie THOR

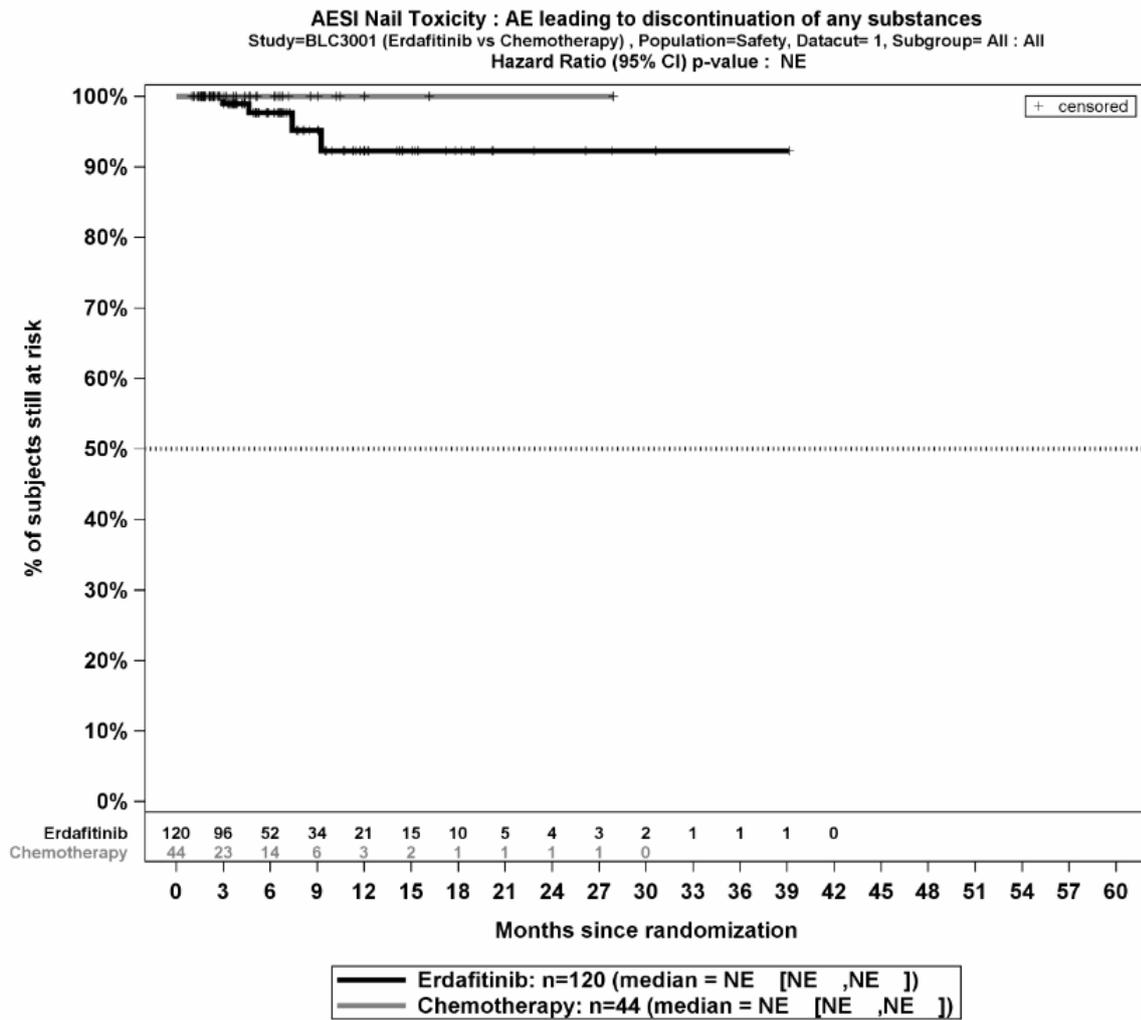


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Nageltoxizität* aus der Studie THOR

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

4.3.1.3.1.9.3.4 MundtrockenheitTabelle 4-68: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Mundtrockenheit* aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Mundtrockenheit								
THOR	47/120 (39,2%)	NA [4,86; NA]	2/44 (4,5%)	NA [9,00; NA]	12,44 [2,78; 55,76] p<0,0001	8,71 [1,96; 38,61] p=0,0044	32,10% [20,60%; 43,50%] p<0,0001	7,87 [1,89; 32,76] p=0,0046
UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Mundtrockenheit								
THOR	0/120 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Mundtrockenheit								
THOR	0/120 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Mundtrockenheit								
THOR	0/120 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: Safety-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mundtrockenheit* im Behandlungsarm 47 Ereignisse (39,2%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (4,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=12,44 [2,78; 55,76]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=8,71 [1,96; 38,61]; $p=0,0044$) und die Risikodifferenz (RD=32,10% [20,60%; 43,50%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=7,87 [1,89; 32,76]; $p=0,0046$).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Mundtrockenheit* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Mundtrockenheit* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Mundtrockenheit* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

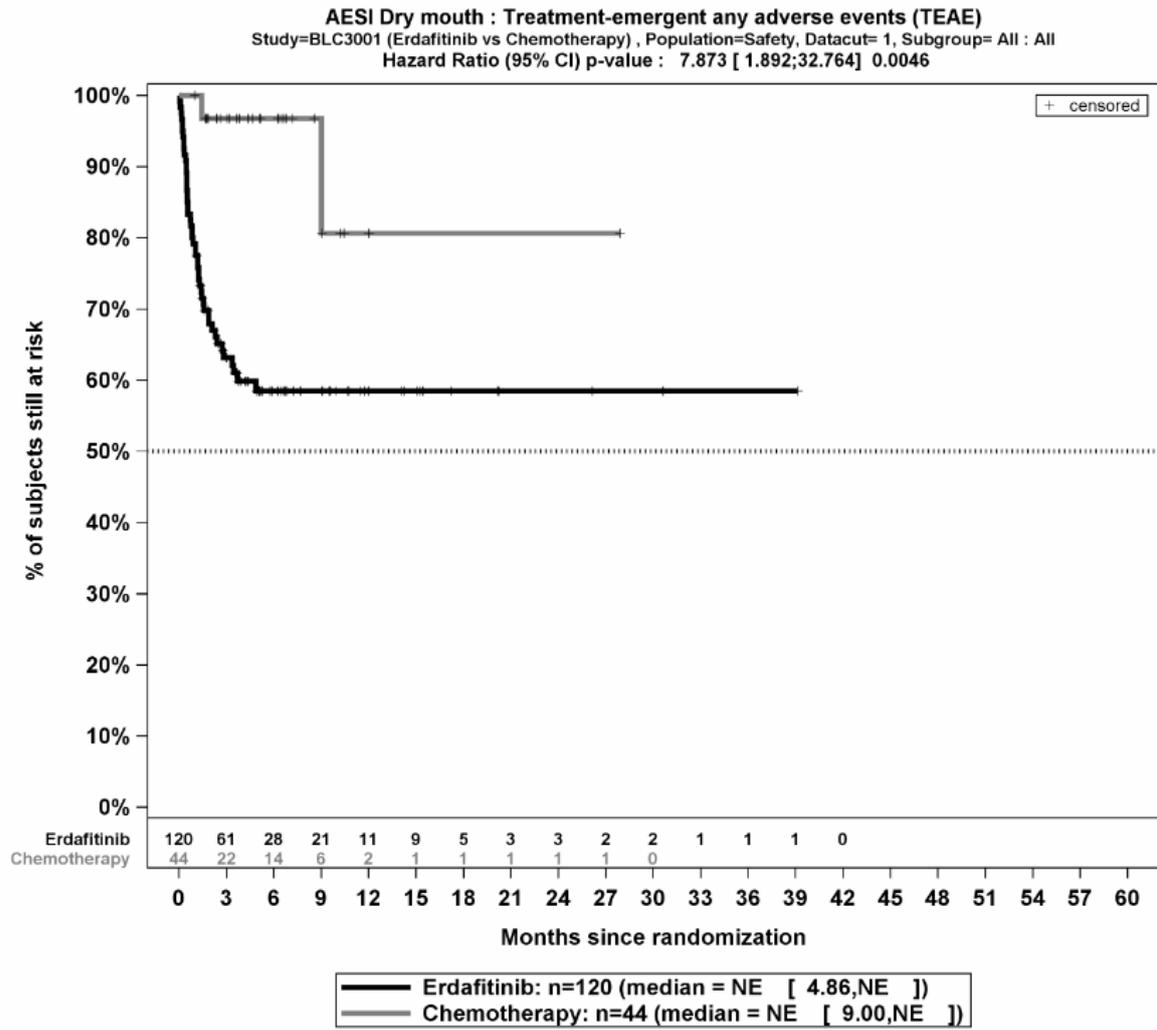


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Mundtrockenheit* aus der Studie THOR

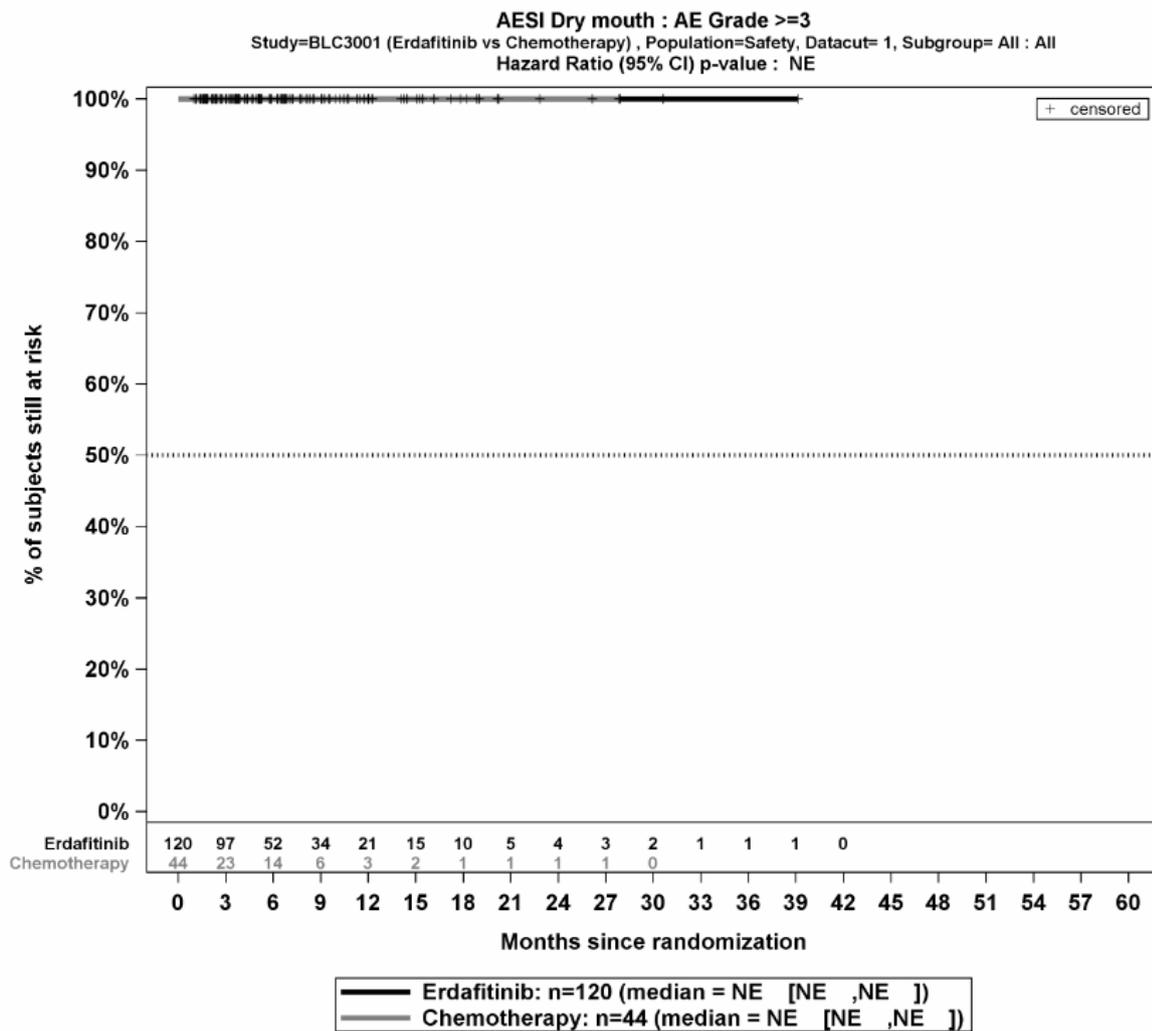


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Mundtrockenheit* aus der Studie THOR

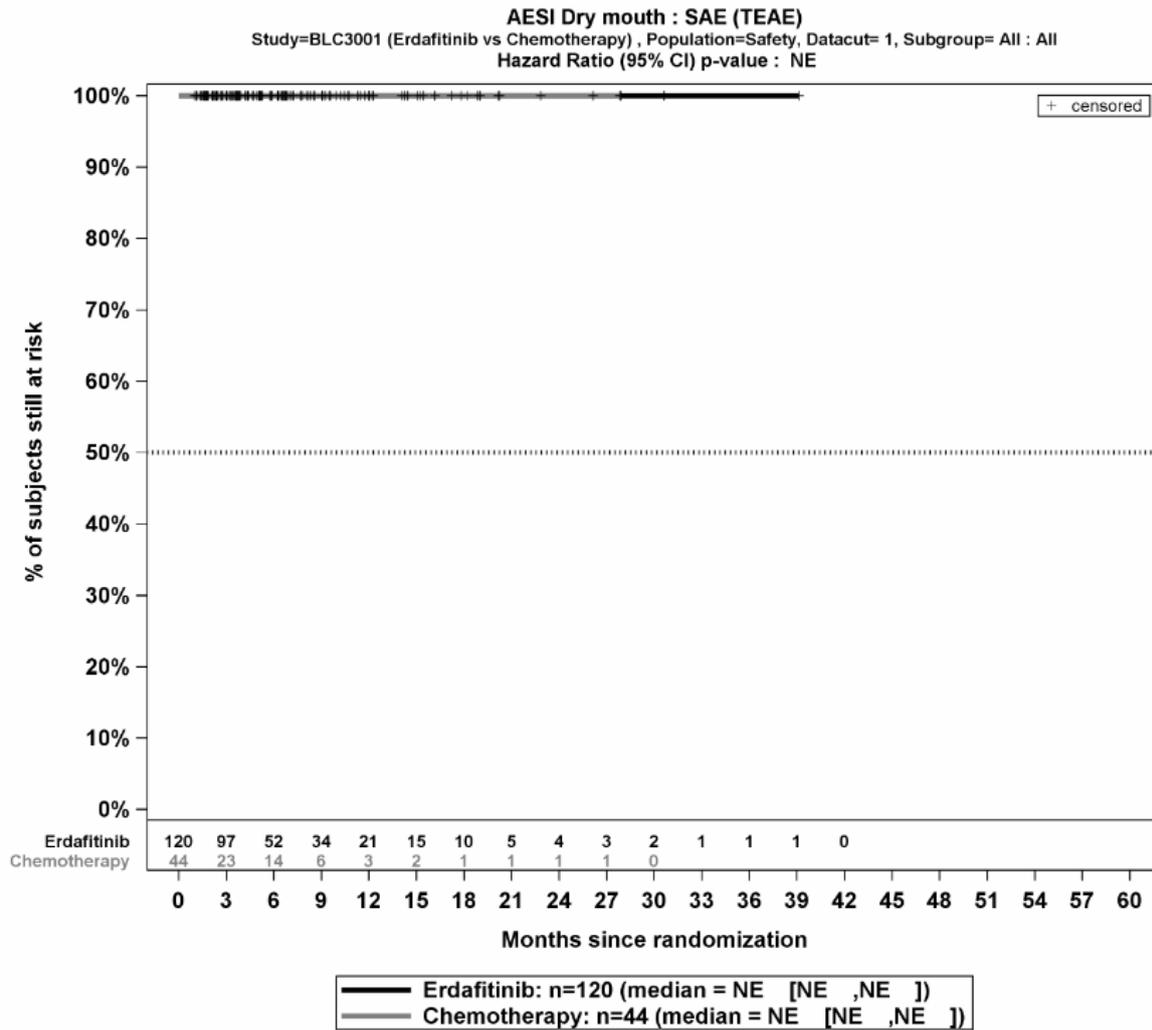


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Mundtrockenheit* aus der Studie THOR

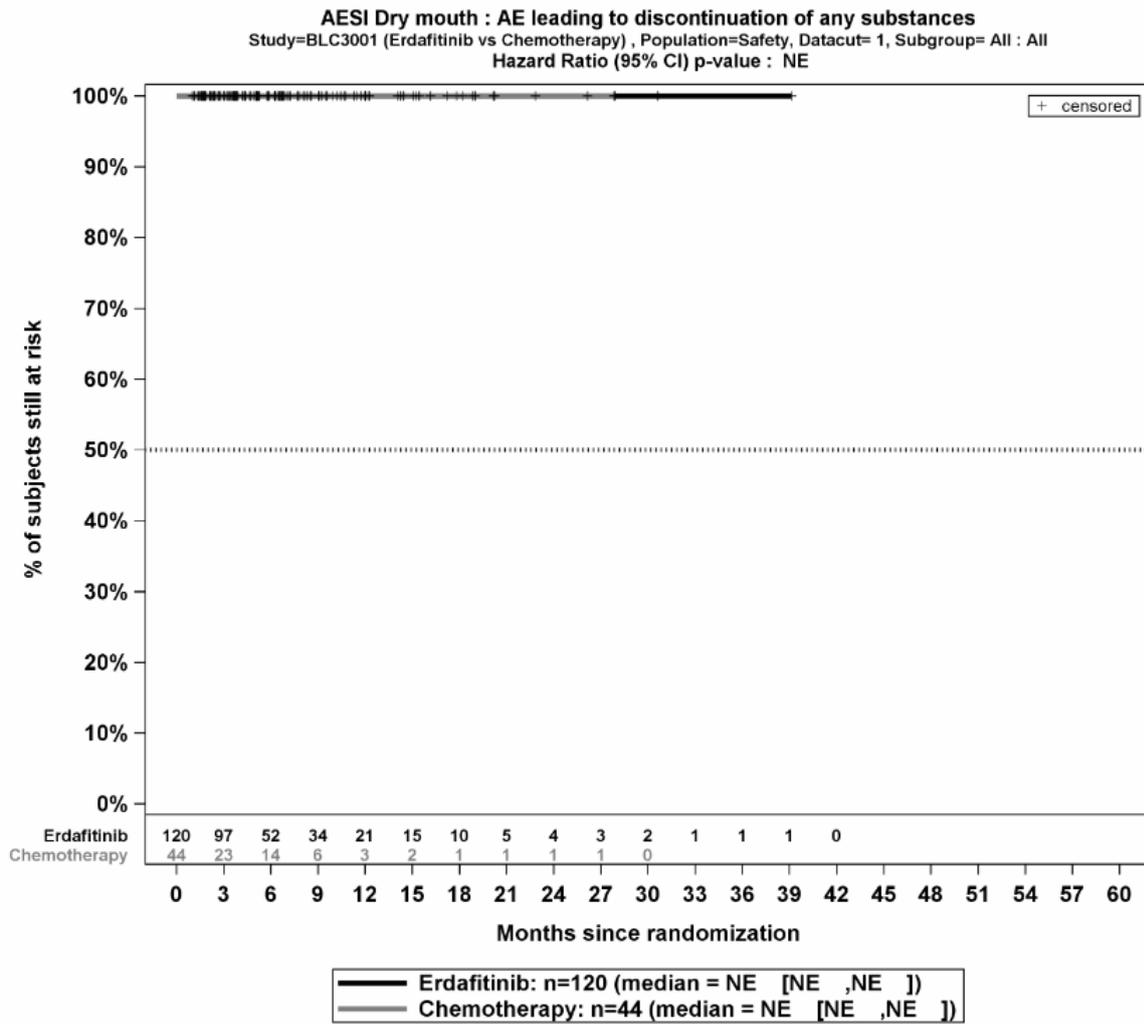


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Mundtrockenheit* aus der Studie THOR

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

4.3.1.3.1.9.3.5 HauttoxizitätTabelle 4-69: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hauttoxizität* aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Hauttoxizität								
THOR	63/120 (52,5%)	3,98 [2,79; 6,24]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	6,48 [2,50; 16,79] p<0,0001	3,35 [1,67; 6,74] p=0,0007	36,70% [22,10%; 51,40%] p<0,0001	4,10 [1,72; 9,78] p=0,0015
UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Hauttoxizität								
THOR	14/120 (11,7%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,10% [6,40%; 19,80%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Hauttoxizität								
THOR	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-1,00%; 3,50%] p=0,2630	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Hauttoxizität								
THOR	1/120 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,90%; 2,00%] p=0,4674	NA [NA; NA] NA
a: Safety-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hauttoxizität* im Behandlungsarm 63 Ereignisse (52,5%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (13,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=6,48 [2,50; 16,79]; $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=3,35 [1,67; 6,74]; $p=0,0007$) und die Risikodifferenz (RD=36,70% [22,10%; 51,40%]; $p<0,0001$) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,98 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=4,10 [1,72; 9,78]; $p=0,0015$).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Hauttoxizität* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (11,7%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=13,10% [6,40%; 19,80%]; $p=0,0001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Hauttoxizität* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,8%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen* - Hauttoxizität im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,8%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

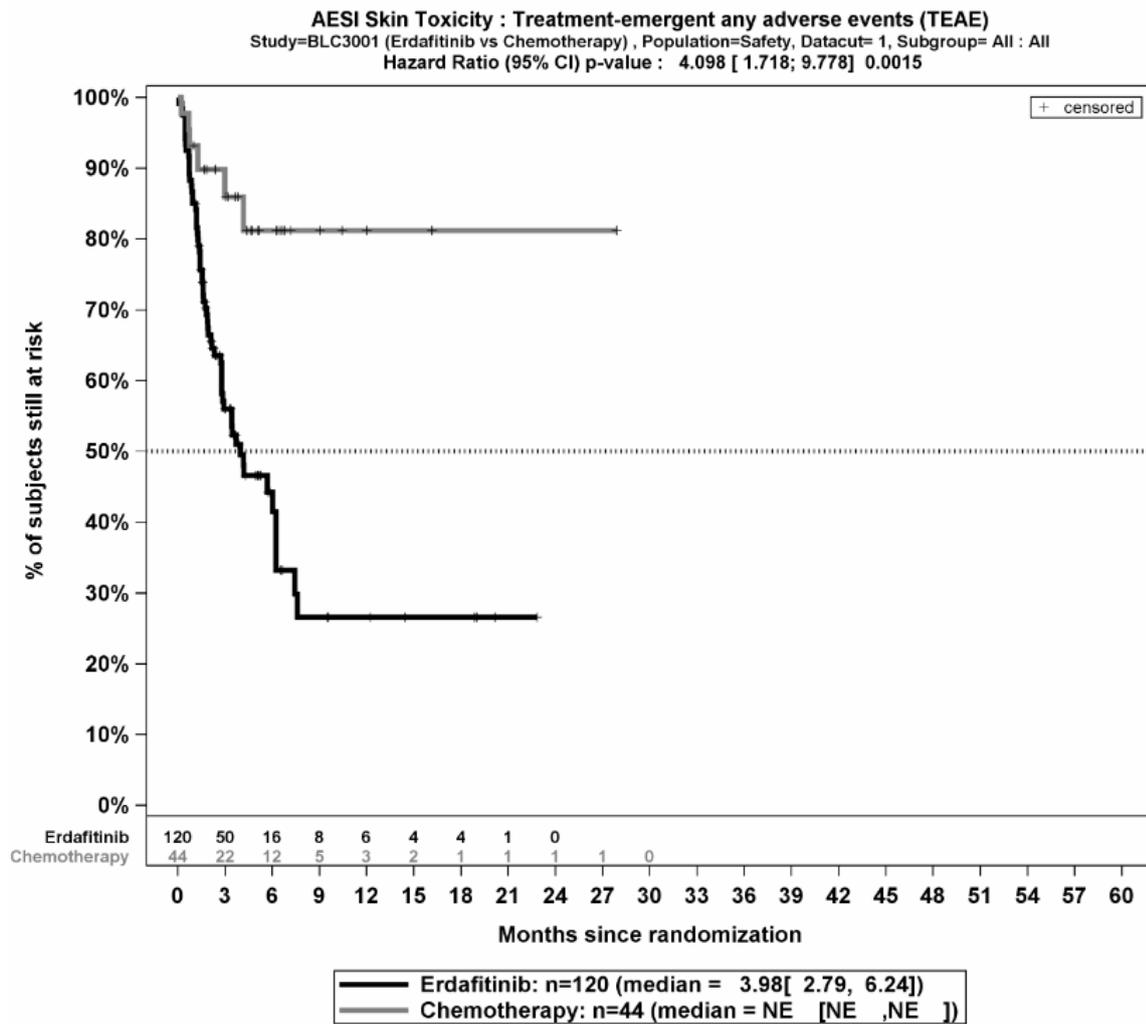


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Hauttoxizität* aus der Studie THOR

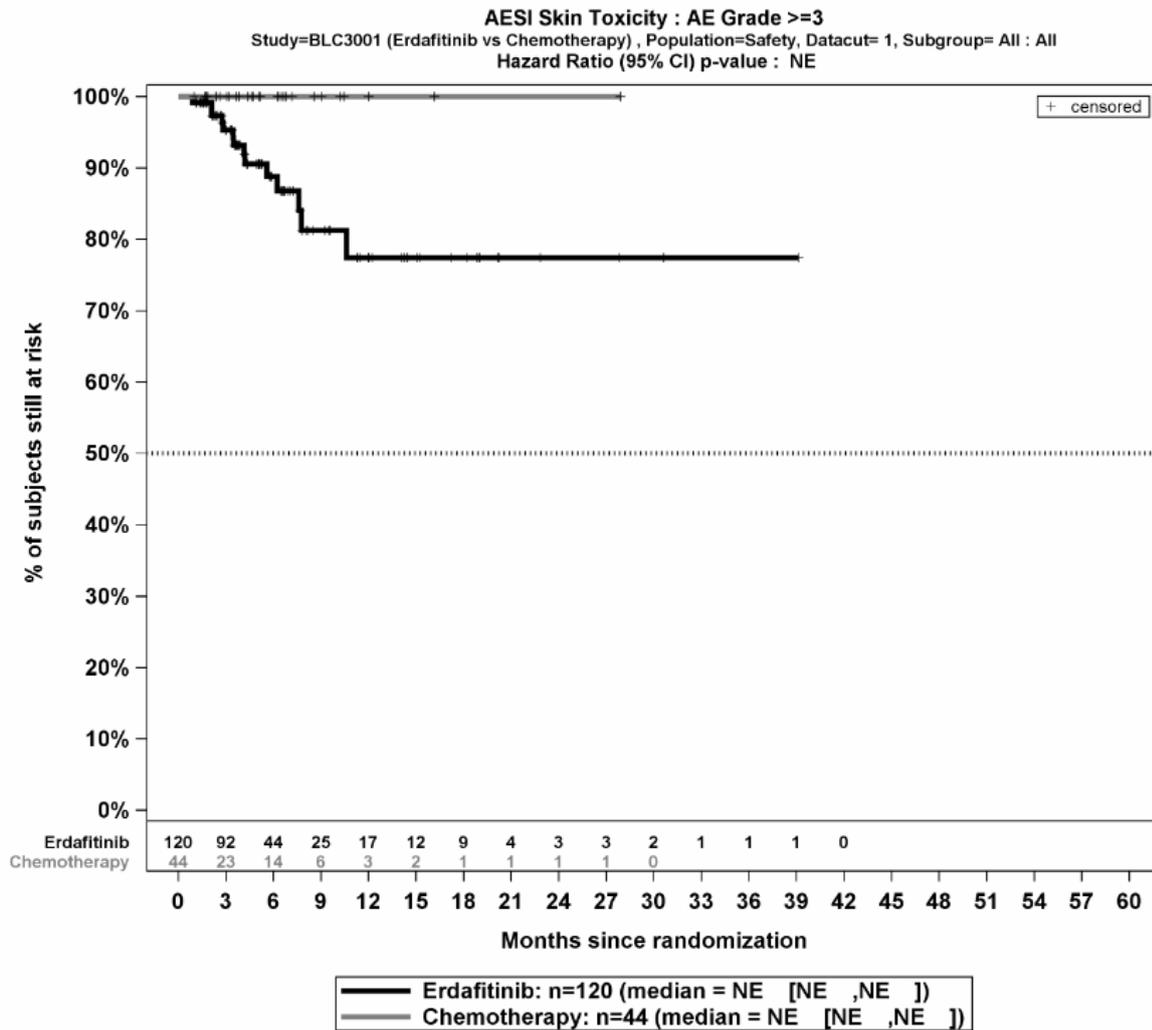


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Hauttoxizität* aus der Studie THOR

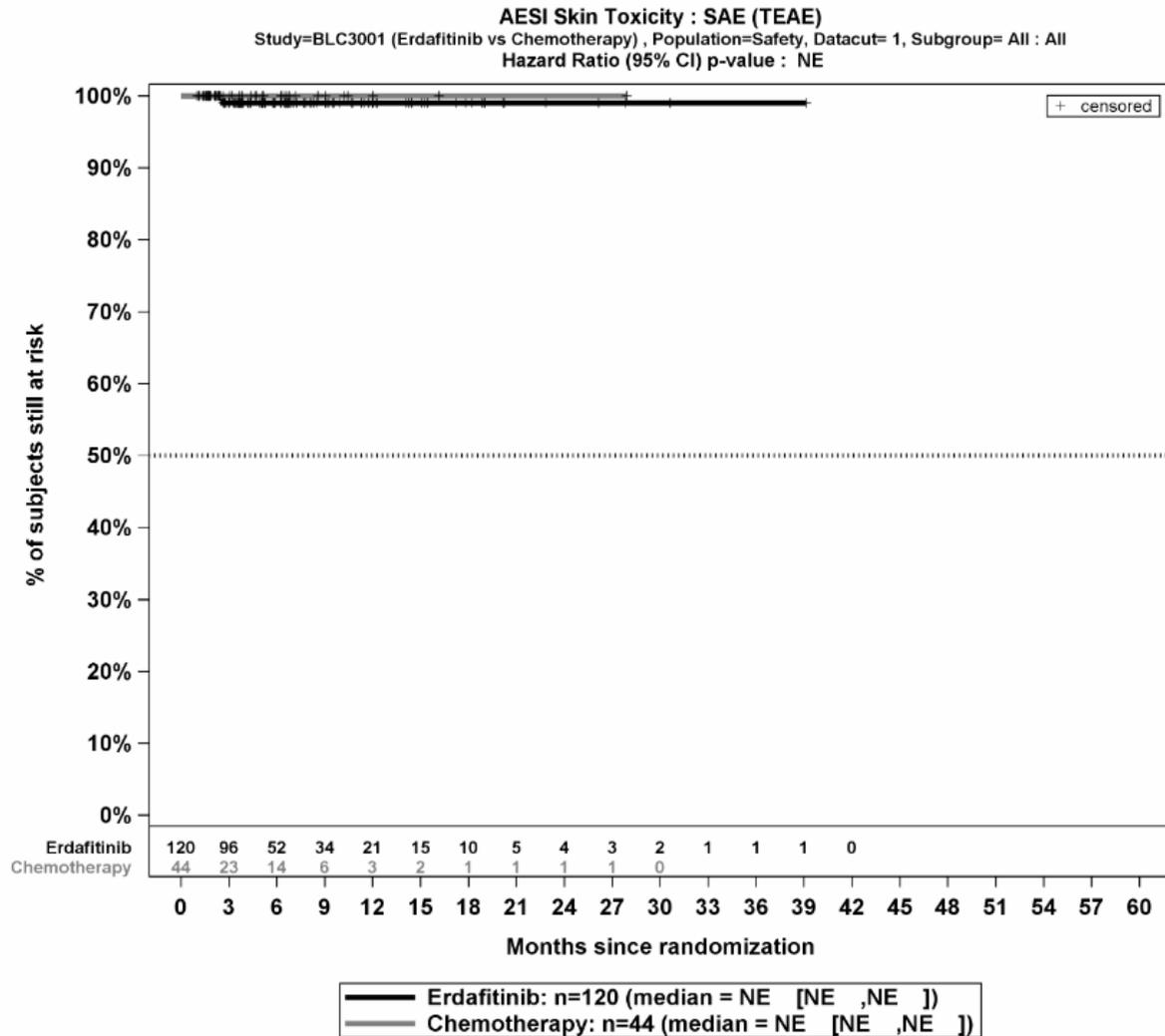


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Hauttoxizität* aus der Studie THOR

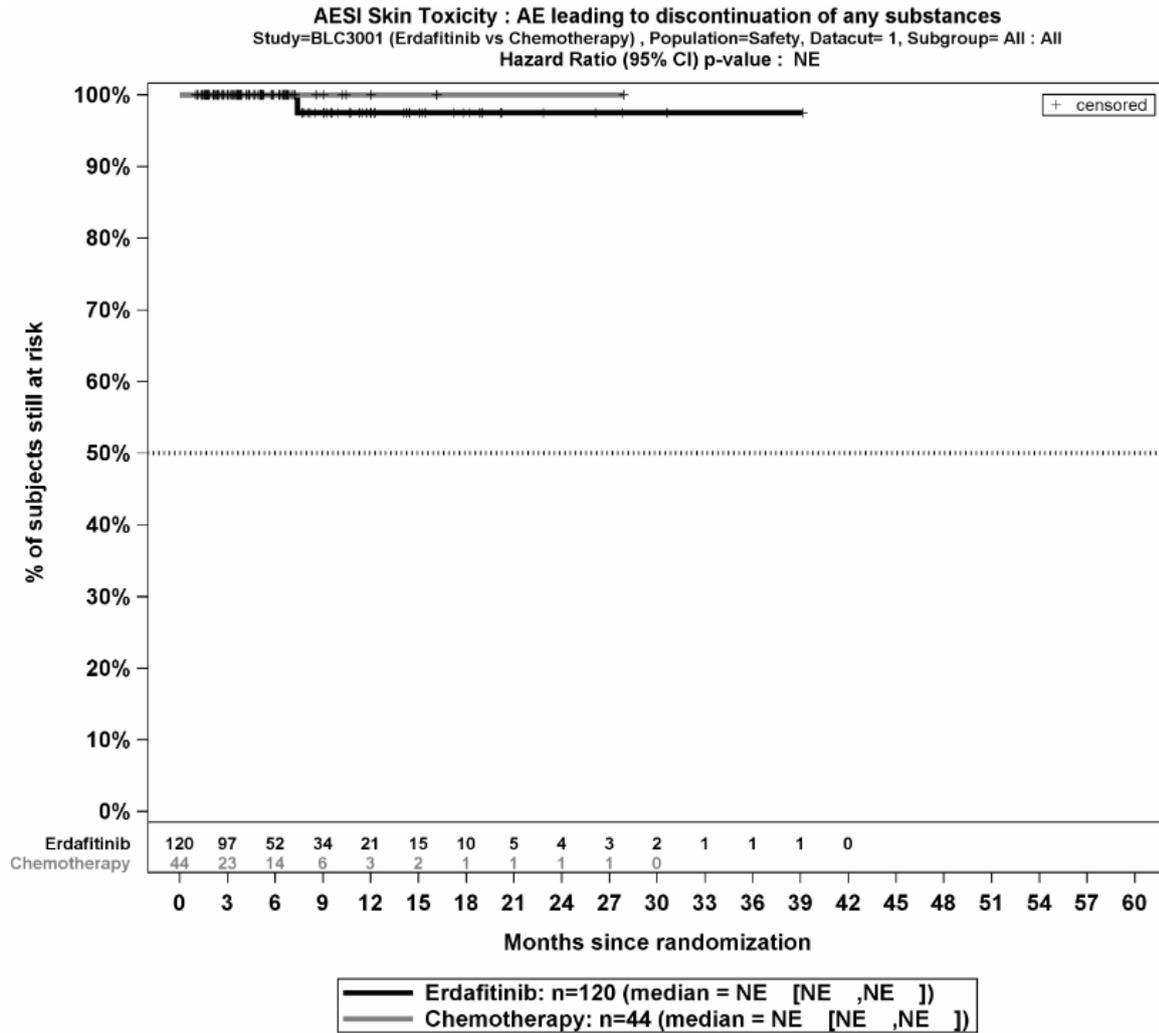


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Hauttoxizität* aus der Studie THOR

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

4.3.1.3.1.9.3.6 Hyperphosphatämie

Tabelle 4-70: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hyperphosphatämie* aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Hyperphosphatämie								
THOR	96/120 (80,0%)	0,72 [0,49; 0,79]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	79,90% [71,80%; 88,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Hyperphosphatämie								
THOR	7/120 (5,8%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00% [0,10%; 7,90%] p=0,0459	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Hyperphosphatämie								
THOR	0/120 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Hyperphosphatämie								
THOR	0/120 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: Safety-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hyperphosphatämie* im Behandlungsarm 96 Ereignisse (80,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=79,90% [71,80%; 88,00%]; $p<0,0001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,72 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Hyperphosphatämie* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (5,8%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=4,00% [0,10%; 7,90%]; $p=0,0459$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Hyperphosphatämie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Hyperphosphatämie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

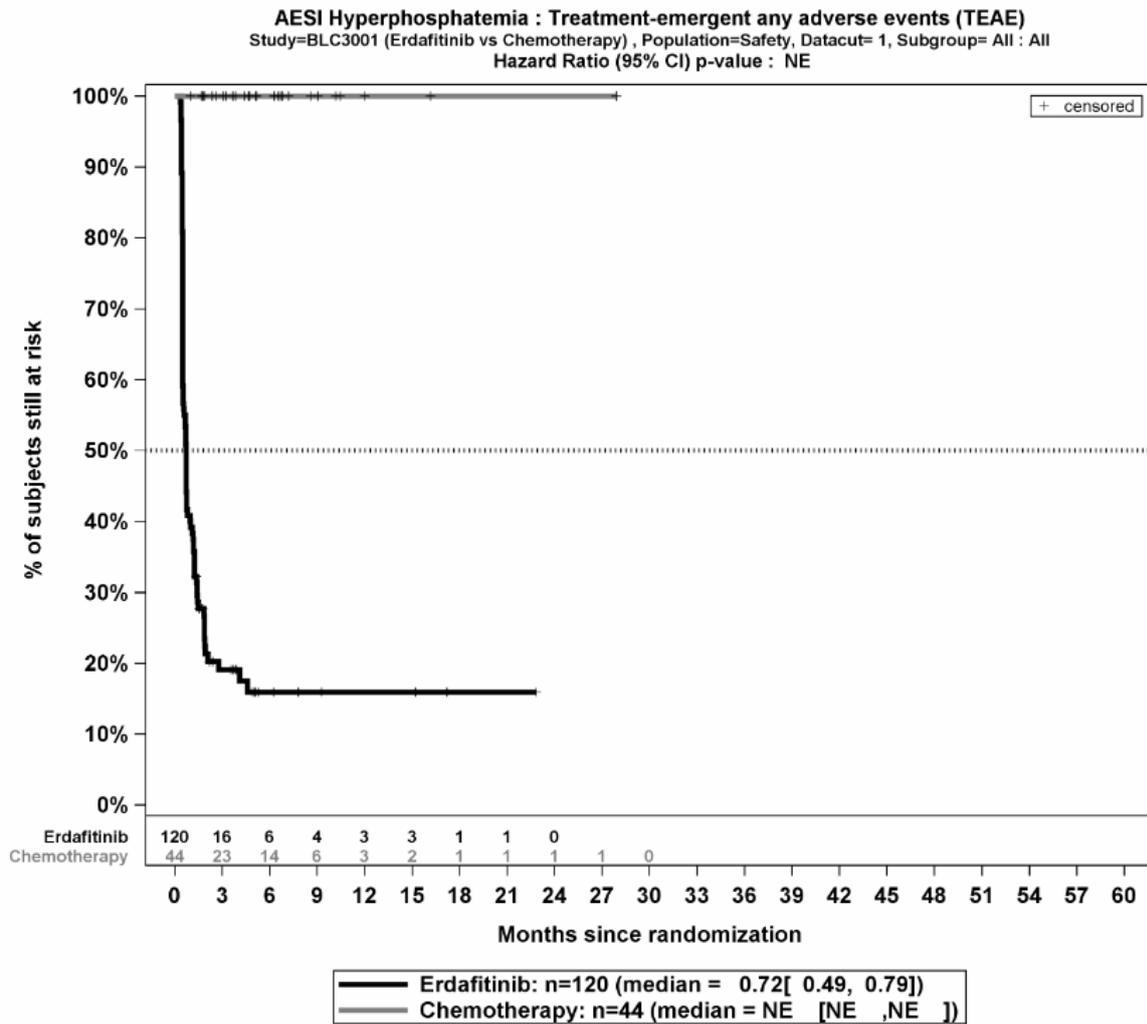


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Hyperphosphatämie* aus der Studie THOR

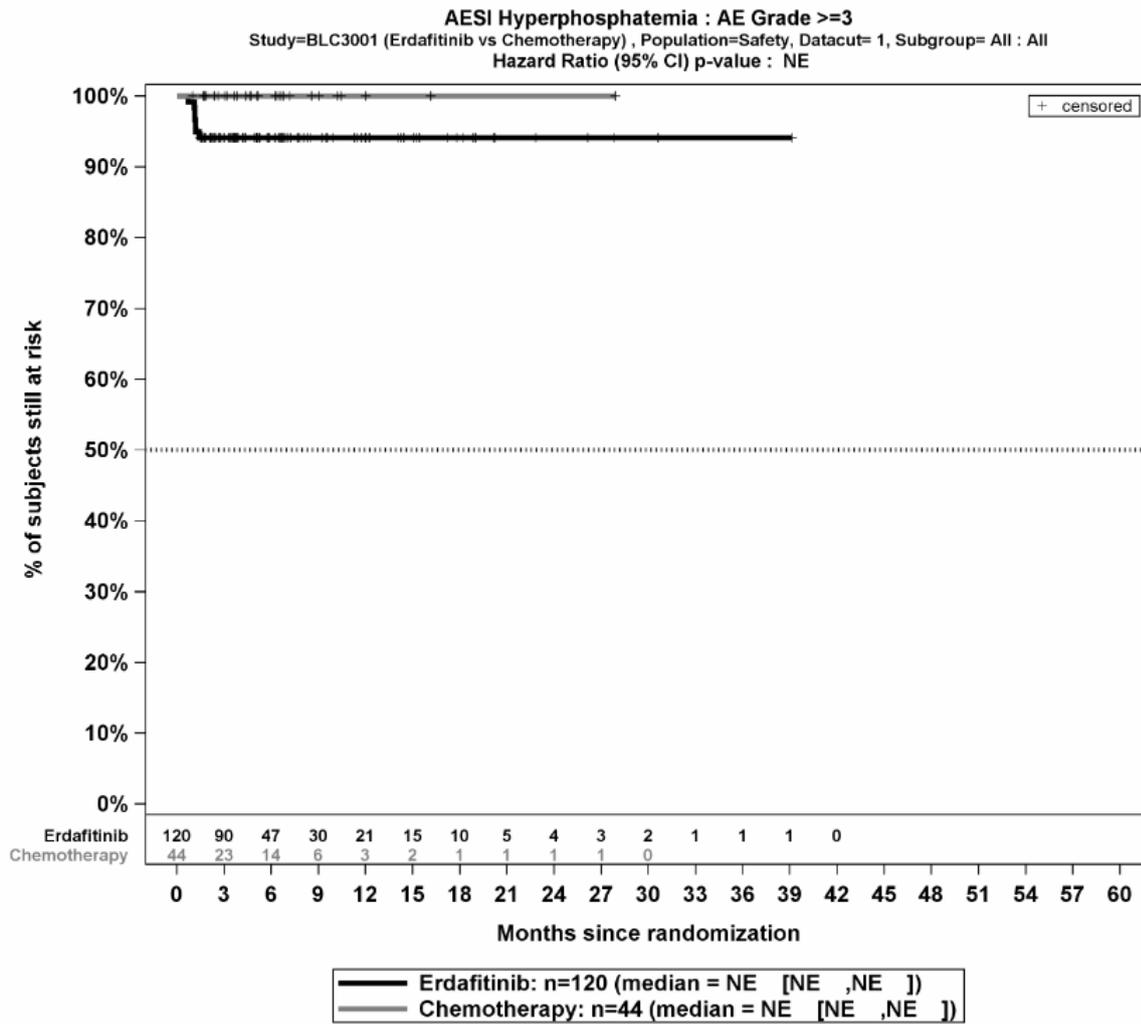


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Hyperphosphatämie aus der Studie THOR

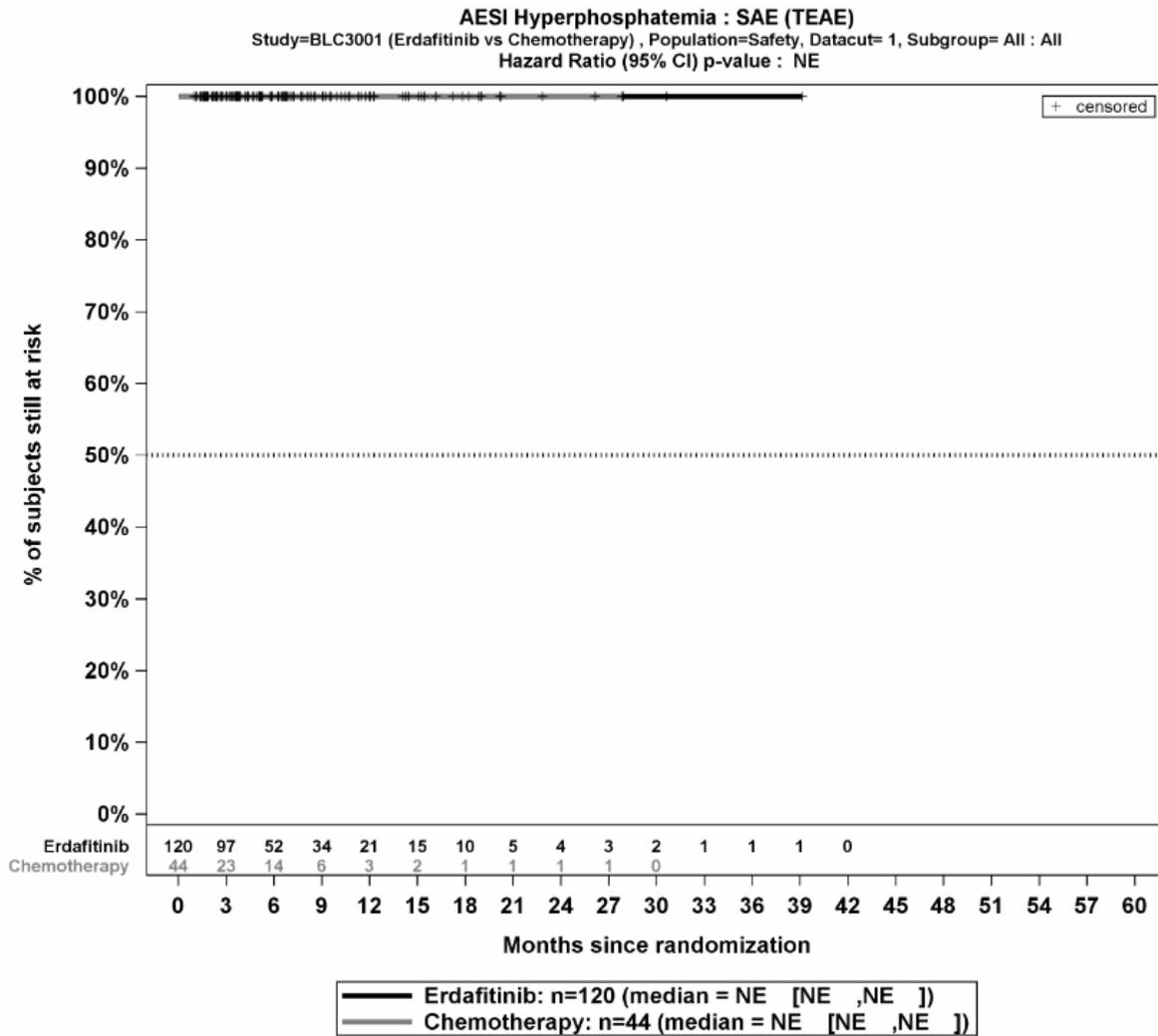


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Hyperphosphatämie* aus der Studie THOR

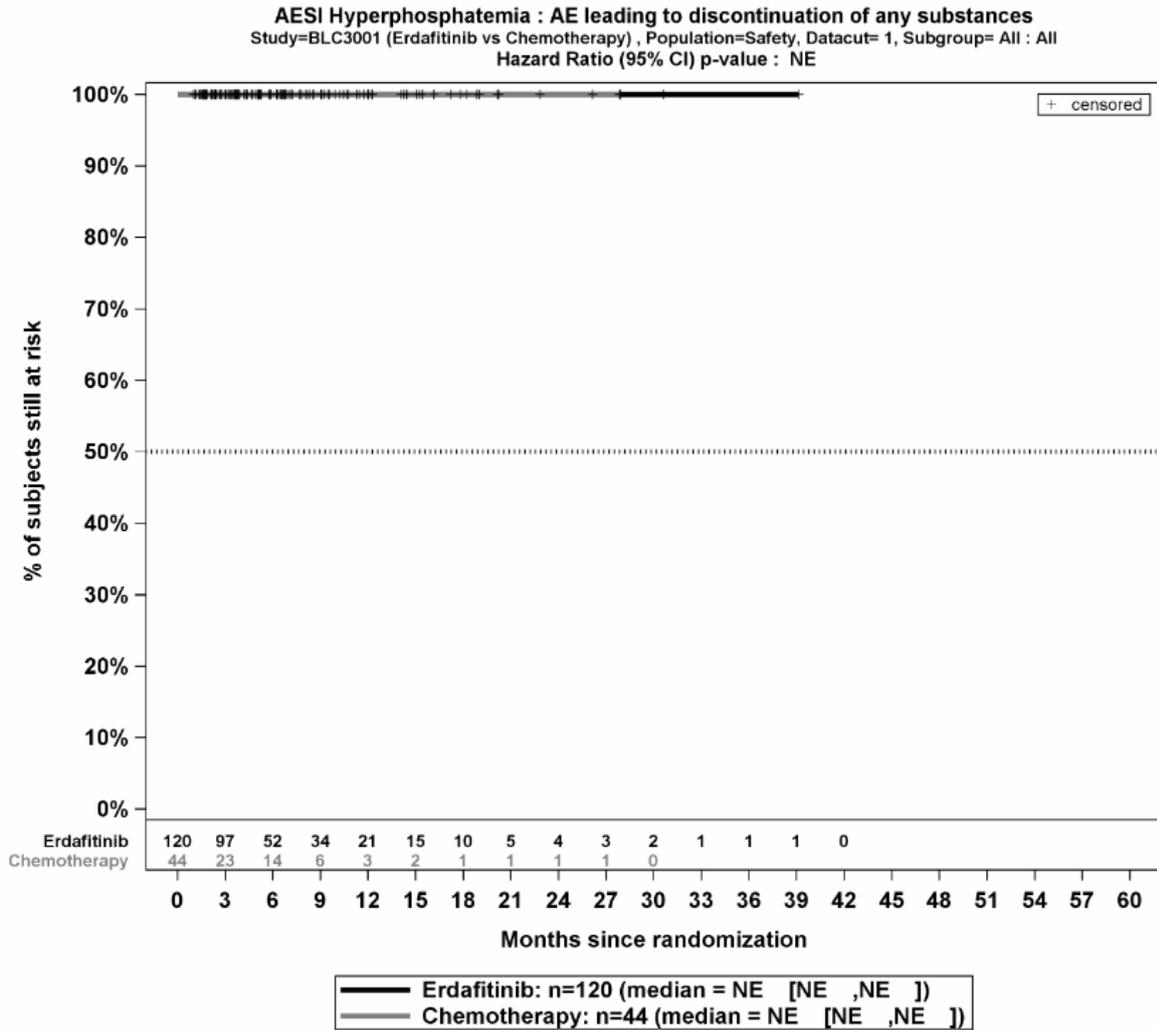


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Hyperphosphatämie* aus der Studie THOR

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

4.3.1.3.1.9.3.7 MukositisTabelle 4-71: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Mukositis* aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Mukositis								
THOR	61/120 (50,8%)	4,43 [2,43; 20,43]	12/44 (27,3%)	NA [NA; NA]	2,93 [1,35; 6,34] p=0,0058	1,94 [1,15; 3,28] p=0,0131	25,70% [8,90%; 42,50%] p=0,0027	1,59 [0,83; 3,01] p=0,1590
UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Mukositis								
THOR	9/120 (7,5%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,20 [0,43; 11,30] p=0,3484	2,08 [0,43; 10,11] p=0,3656	4,50% [-3,60%; 12,60%] p=0,2790	1,39 [0,28; 6,84] p=0,6893
UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Mukositis								
THOR	2/120 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,50% [-0,60%; 5,70%] p=0,1105	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Mukositis								
THOR	0/120 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Safety-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)</p>								

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mukositis* im Behandlungsarm 61 Ereignisse (50,8%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (27,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,93 [1,35; 6,34]; p=0,0058), das Relative Risiko (RR=1,94 [1,15; 3,28]; p=0,0131) und die Risikodifferenz (RD=25,70% [8,90%; 42,50%]; p=0,0027) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,43 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,59 [0,83; 3,01]; p=0,1590).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Mukositis* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (7,5%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (4,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,39 [0,28; 6,84]; p=0,6893).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende UE - Mukositis* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,7%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse - UE, die zum Therapieabbruch führen - Mukositis* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

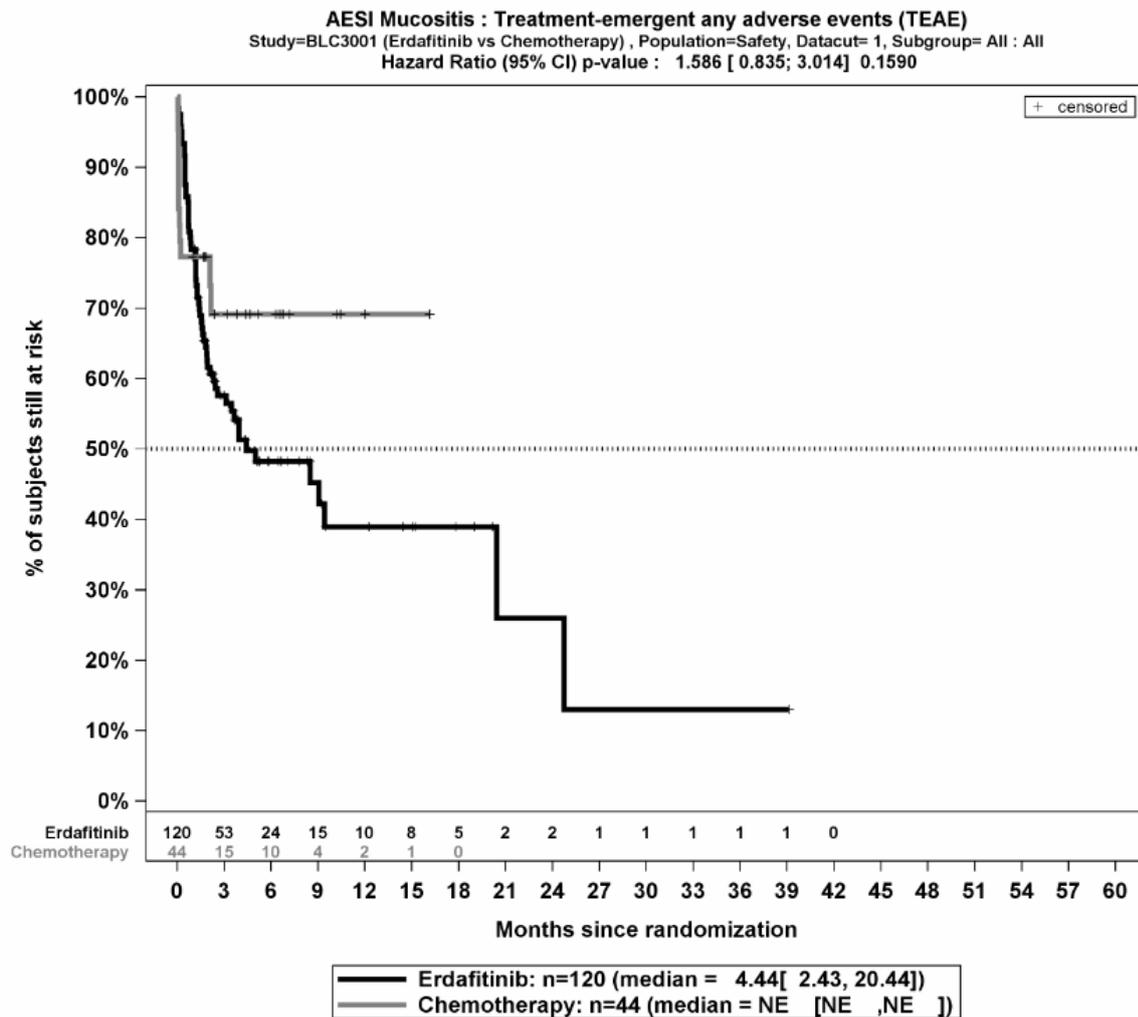


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Mukositis* aus der Studie THOR

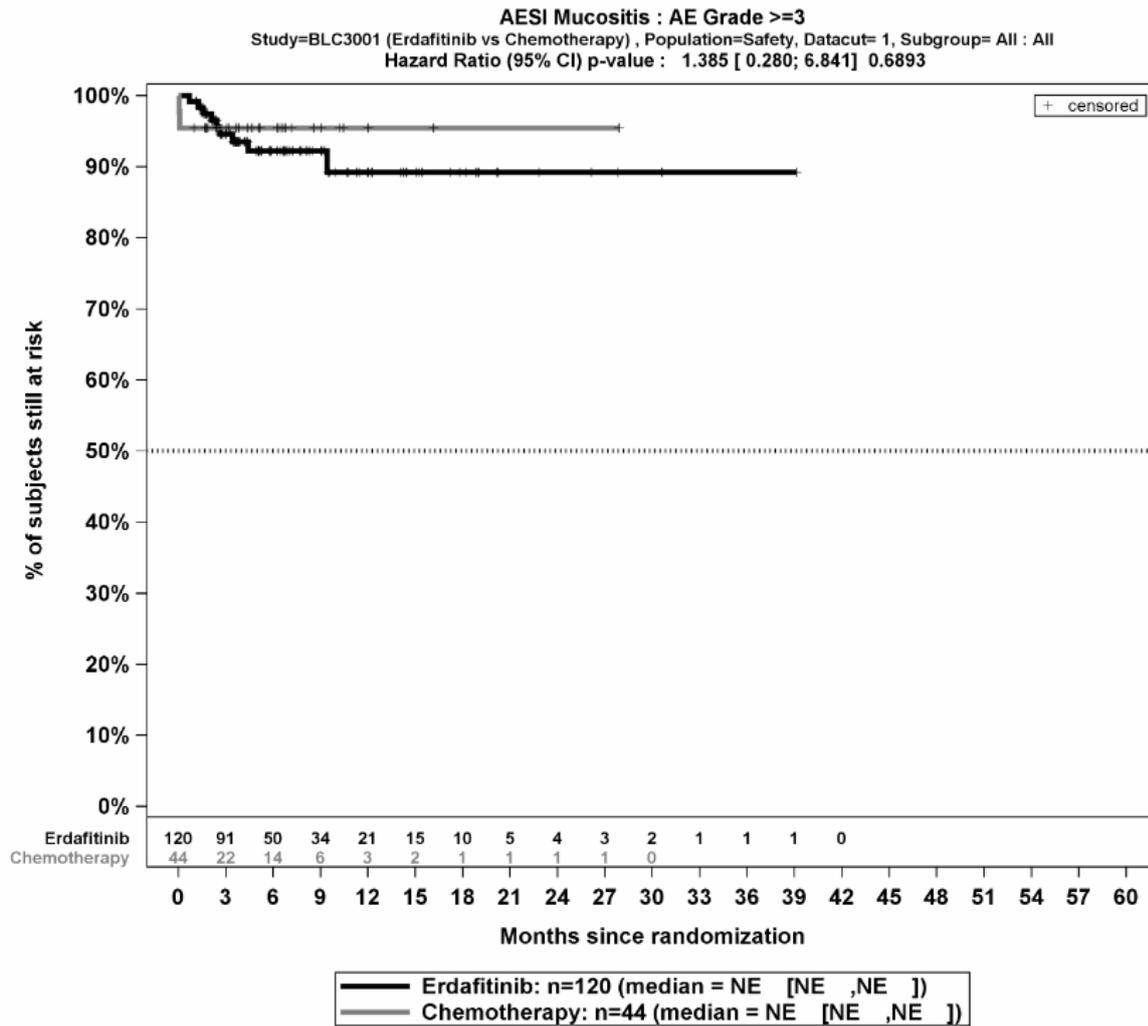


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Mukositis* aus der Studie THOR

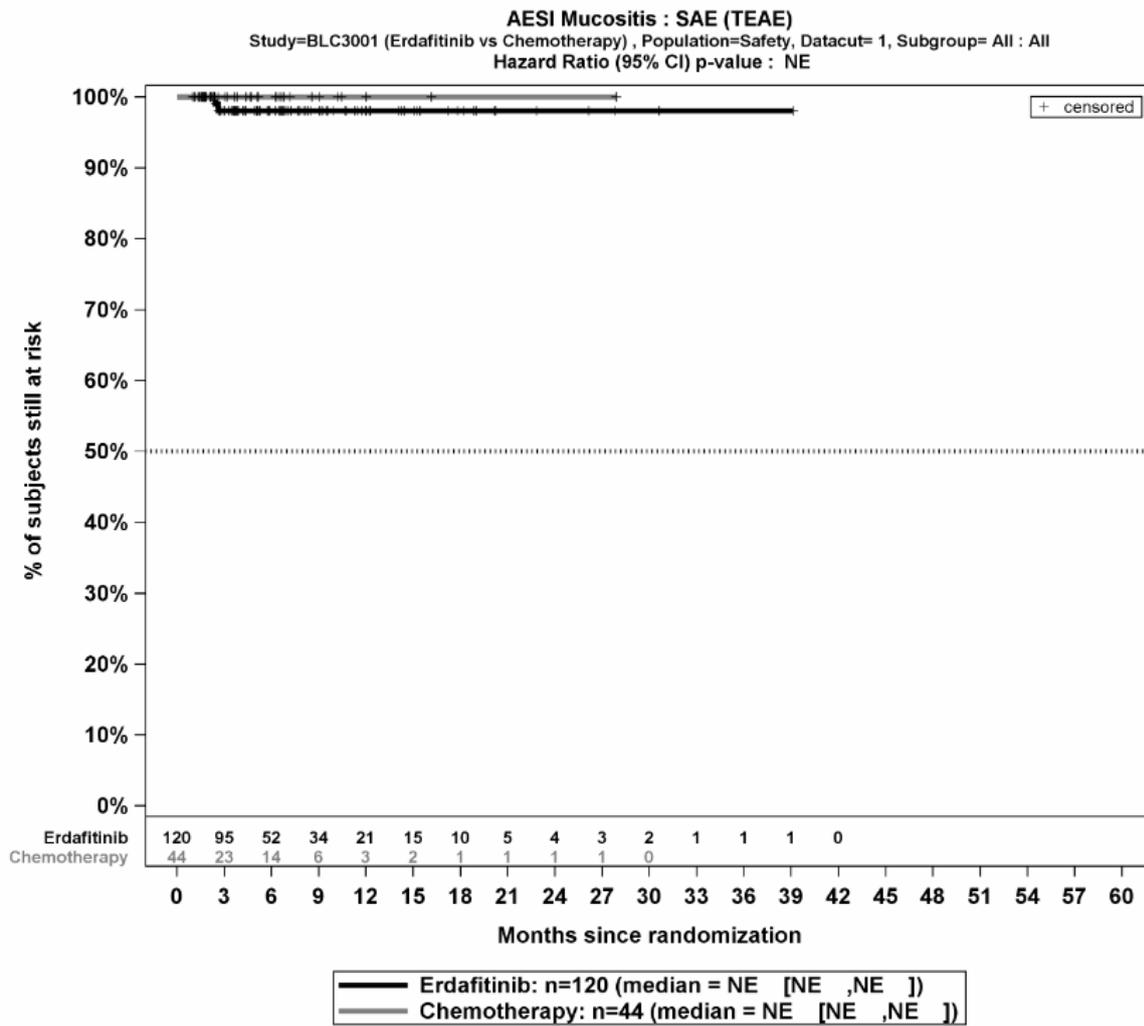


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegende UE – Mukositis* aus der Studie THOR

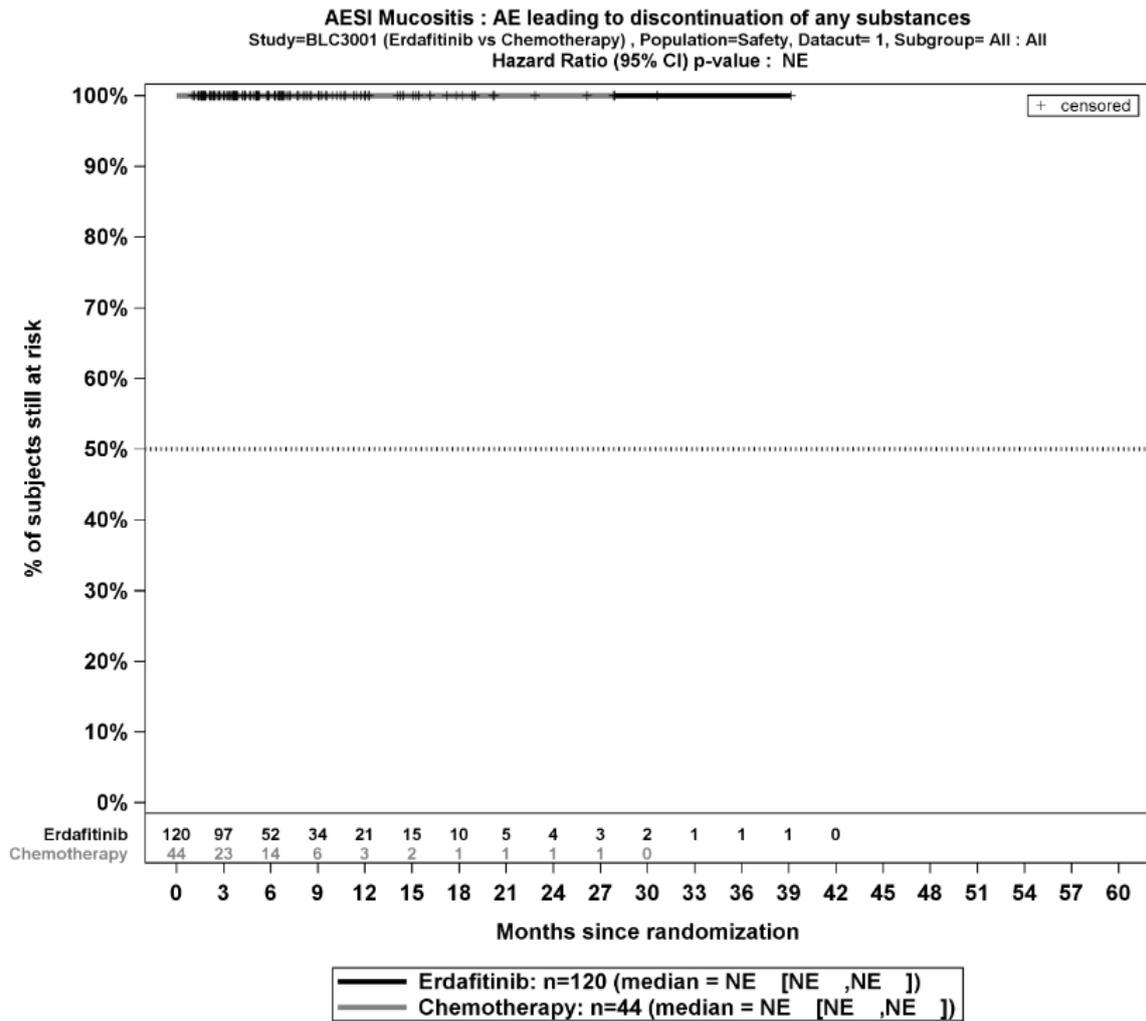


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse – UE, die zum Therapieabbruch führen – Mukositis* aus der Studie THOR

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. ¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

4.3.1.3.2.1 Übersicht über die Subgruppen

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Für die in der Studie THOR durchgeführten Subgruppenanalysen werden die in Tabelle 4-6 aufgeführten potenziellen Effektmodifikatoren herangezogen. Es ergibt sich die in der

Tabelle 4-72 dargestellte Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.

Tabelle 4-72: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	PD-(L)1-Status	ECOG Performance Status	Ethnizität	Abstammung	Geographische Region	Hämoglobinspiegel	Kreatinin-Clearance	Viszerale Metastasen	Knochenmetastasen	Lungenmetastasen	Lebermetastasen	Lokalisation des Primärtumors	FGFR Veränderung
Mortalität															
<i>Gesamtüberleben^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
Morbidität															
<i>PFS^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>Gesamtansprechrates^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>Dauer des Ansprechens^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>EQ-5D VAS– Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>EQ-5D VAS– Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>TUSD-3^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	PD-(L)1-Status	ECOG Performance Status	Ethnizität	Abstammung	Geographische Region	Hämoglobinspiegel	Kreatinin-Clearance	Viszerale Metastasen	Knochenmetastasen	Lungenmetastasen	Lebermetastasen	Lokalisation des Primärtumors	FGFR Veränderung
<i>PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ 1 Punkt ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>PGI-S – Erstmalige Verschlechterung ≥ 1 Punkt ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität															
<i>FACT-BI – Subskala Physisches Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung ≥ 4,2 Punkte ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>FACT-BI – Subskala Physisches Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung ≥ 4,2 Punkte ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>FACT-BI – Subskala Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung ≥ 4,2 Punkte ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>FACT-BI – Subskala Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung ≥ 4,2 Punkte ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>FACT-BI – Subskala Emotionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung ≥ 3,6 Punkte ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>FACT-BI – Subskala Emotionales Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung ≥ 3,6 Punkte ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung ≥ 4,2 Punkte ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung ≥ 4,2 Punkte ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>FACT-BI – Subskala Blasenkarzinom-spezifische Symptome – Erstmalige Verbesserung ≥ 7,2 Punkte ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>FACT-BI – Subskala Blasenkarzinom-spezifische Symptome – Erstmalige Verschlechterung ≥ 7,2 Punkte ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>FACT-BI – Summenscore FACT-BI – Erstmalige Verbesserung ≥ 23,4 Punkte ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	n.d.	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>FACT-BI – Summenscore FACT-BI – Erstmalige Verschlechterung ≥ 23,4 Punkte ^a</i>															

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	PD-(L)1-Status	ECOG Performance Status	Ethnizität	Abstammung	Geographische Region	Hämoglobinspiegel	Kreatinin-Clearance	Viszerale Metastasen	Knochenmetastasen	Lungenmetastasen	Lebermetastasen	Lokalisation des Primärtumors	FGFR Veränderung
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>FACT-BI – Summenscore FACT-G – Erstmalige Verbesserung ≥ 16,2 Punkte ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	n.d.	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>FACT-BI – Summenscore FACT-G – Erstmalige Verschlechterung ≥ 16,2 Punkte ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>FACT-BI – Summenscore – FACT-TOI – Erstmalige Verbesserung ≥ 15,6 Punkte ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>FACT-BI – Summenscore – FACT-TOI – Erstmalige Verschlechterung ≥ 15,6 Punkte ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
Verträglichkeit															
<i>Jegliche UE ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>Schwerwiegende UE ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>Jegliche UE – SOC und PT ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC und PT ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>Schwerwiegende UE – SOC und PT ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC und PT ^a</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>UE von besonderem Interesse: Jegliche UE – Zentrale seröse Retinopathie</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	PD-(L)1-Status	ECOG Performance Status	Ethnizität	Abstammung	Geographische Region	Hämoglobinspiegel	Kreatinin-Clearance	Viszerale Metastasen	Knochenmetastasen	Lungenmetastasen	Lebermetastasen	Lokalisation des Primärtumors	FGFR Veränderung
<i>UE von besonderem Interesse: Schwere UE (CTCAE ≥ 3) – Zentrale seröse Retinopathie</i>															
THOR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse: Schwerwiegende UE – Zentrale seröse Retinopathie</i>															
THOR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse: UE, die zum Therapieabbruch führen – Zentrale seröse Retinopathie</i>															
THOR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse: Jegliche UE – Augentoxizität</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>UE von besonderem Interesse: Schwere UE (CTCAE ≥ 3) – Augentoxizität</i>															
THOR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse: Schwerwiegende UE – Augentoxizität</i>															
THOR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse: UE, die zum Therapieabbruch führen – Augentoxizität</i>															
THOR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse: Jegliche UE – Nageltoxizität</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>UE von besonderem Interesse: Schwere UE (CTCAE ≥ 3) – Nageltoxizität</i>															
THOR	•	n.d.	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	n.d.	•	•	•
<i>UE von besonderem Interesse: Schwerwiegende UE – Nageltoxizität</i>															
THOR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse: UE, die zum Therapieabbruch führen – Nageltoxizität</i>															
THOR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse: Jegliche UE – Mundtrockenheit</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>UE von besonderem Interesse: Schwere UE (CTCAE ≥ 3) – Mundtrockenheit</i>															
THOR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse: Schwerwiegende UE – Mundtrockenheit</i>															
THOR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	PD-(L)1-Status	ECOG Performance Status	Ethnizität	Abstammung	Geographische Region	Hämoglobinspiegel	Kreatinin-Clearance	Viszerale Metastasen	Knochenmetastasen	Lungenmetastasen	Lebermetastasen	Lokalisation des Primärtumors	FGFR Veränderung
<i>UE von besonderem Interesse: UE, die zum Therapieabbruch führen – Mundtrockenheit</i>															
THOR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse: Jegliche UE – Hauttoxizität</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>UE von besonderem Interesse: Schwere UE (CTCAE ≥ 3) – Hauttoxizität</i>															
THOR	n.d.	n.d.	n.d.	•	n.d.	n.d.	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	n.d.	•	n.d.	•
<i>UE von besonderem Interesse: Schwerwiegende UE – Hauttoxizität</i>															
THOR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse: UE, die zum Therapieabbruch führen – Hauttoxizität</i>															
THOR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse: Jegliche UE – Hyperphosphatämie</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>UE von besonderem Interesse: Schwere UE (CTCAE ≥ 3) – Hyperphosphatämie</i>															
THOR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse: Schwerwiegende UE – Hyperphosphatämie</i>															
THOR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse: UE, die zum Therapieabbruch führen – Hyperphosphatämie</i>															
THOR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse: Jegliche UE – Mukositis</i>															
THOR	•	•	•	•	n.d.	•	n.d.	•	n.d.	•	•	•	•	•	•
<i>UE von besonderem Interesse: Schwere UE (CTCAE ≥ 3) – Mukositis</i>															
THOR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	•	n.d.	n.d.	n.d.	•	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	•
<i>UE von besonderem Interesse: Schwerwiegende UE – Mukositis</i>															
THOR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	PD-(L)1-Status	ECOG Performance Status	Ethnizität	Abstammung	Geographische Region	Hämoglobinspiegel	Kreatinin-Clearance	Viszerale Metastasen	Knochenmetastasen	Lungenmetastasen	Lebermetastasen	Lokalisation des Primärtumors	FGFR Veränderung
<i>UE von besonderem Interesse: UE, die zum Therapieabbruch führen – Mukositis</i>															
THOR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>a: Subgruppenanalysen werden durchgeführt, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Studienteilnehmer umfasst und darüber hinaus bei binären Endpunkten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien dokumentiert wurde.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensionen visuelle Analogskala; FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Fibroblast Growth Factor Receptor); n.d.: nicht durchgeführt; PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand)-1; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TOI: Trial Outcome Index; TUSD-3: Urinary Bladder Cancer Symptoms Score; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>															

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-73 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit sind im Folgenden für die Studie THOR in Tabelle 4-73 dargestellt.

Im Anschluss werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p -Wert der Interaktionstests $< 0,05$) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, die detaillierten Ergebnisse berichtet. In Anhang 4-H werden zusätzlich zu den in diesem Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p -Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

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

4.3.1.3.2.2 Interaktionsterme zu den Subgruppenanalysen

Tabelle 4-73: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie THOR

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	PD-(L)1 Status	ECOG Performance Status	Abstammung	Hämoglobinspiegel	Viszerale Metastasen	Knochenmetastasen	Lungenmetastasen	Lebermetastasen	Lokalisation des primären Tumors	FGFR-Veränderung
Mortalität												
<i>Gesamtüberleben</i>												
THOR	0,5089	0,0646	0,5219	0,5016	0,0994	0,5751	0,5556	0,8955	0,3266	0,2472	0,0146	0,5686
Morbidität												
<i>Progressionsfreies Überleben</i>												
THOR	0,2216	0,9225	0,6115	0,7993	0,1591	0,9219	0,7311	0,0875	0,8461	0,4854	0,2036	0,1186
<i>Gesamtansprechrage</i>												
THOR	0,5081	0,1327	0,2846	0,0971	0,7642	0,0671	0,1120	0,2004	0,4557	0,9472	0,2355	0,4670
<i>Dauer des Ansprechens</i>												
THOR	0,9876	0,6178	0,7956	k. A.	0,9207	k. A.	0,4980	0,9935	0,9133	0,3788	0,6829	0,4738
EQ-5D VAS												
<i>EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte</i>												
THOR	0,3049	0,6833	0,0418	0,9838	0,8983	0,2279	0,4658	0,2739	0,8089	0,8612	0,1301	0,8564
<i>EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkte</i>												
THOR	0,1925	0,7372	0,9892	0,9897	0,2327	0,4842	0,5413	0,4968	0,6887	0,9391	0,5550	0,3851
PGI-S												
<i>PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1</i>												
THOR	0,8216	0,5818	0,6311	0,9822	0,4694	0,3409	0,4899	0,1072	0,6188	0,2262	0,8924	0,0412

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	PD-(L)1 Status	ECOG Performance Status	Abstammung	Hämoglobinspiegel	Viszerale Metastasen	Knochenmetastasen	Lungenmetastasen	Lebermetastasen	Lokalisation des primären Tumors	FGFR-Veränderung
<i>PGI-S – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1</i>												
THOR	0,3048	0,2302	0,6787	1,0000	0,1948	0,6001	0,6193	0,0742	0,6628	0,9805	0,7552	0,9870
TUSD-3												
<i>Urinary Bladder Cancer Symptoms Score (TUSD-3) – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt</i>												
THOR	0,7234	0,9196	0,8337	0,2668	0,2304	0,2611	0,5333	0,6446	0,5719	0,4870	0,6553	0,5869
Gesundheitsbezogene Lebensqualität												
<i>FACT-BI – Subskala Physisches Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte</i>												
THOR	0,9929	0,5141	0,9933	0,9917	0,9029	0,2556	0,1202	0,9918	0,9887	0,9476	0,6469	0,4322
<i>FACT-BI – Subskala Physisches Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte</i>												
THOR	0,4165	0,6492	0,2415	0,9899	0,6598	0,8771	0,4121	0,5729	0,7096	0,3498	0,5407	0,0739
<i>FACT-BI – Subskala Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte</i>												
THOR	0,9897	0,8235	0,1784	0,9910	0,9935	0,5667	0,1084	0,8466	0,3213	0,5889	0,9896	0,9876
<i>FACT-BI – Subskala Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte</i>												
THOR	0,9449	0,1439	0,9935	0,9866	0,4586	0,2342	0,4697	0,6012	0,1301	0,3054	0,3523	0,5089
<i>FACT-BI – Subskala Emotionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 3,6 Punkte</i>												
THOR	0,2893	0,8395	0,4298	0,9863	0,4000	0,6161	0,9999	0,9396	0,0715	0,9439	0,8177	0,0189
<i>FACT-BI – Subskala Emotionales Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 3,6 Punkte</i>												
THOR	0,6784	0,4246	0,5952	0,9799	0,7423	0,4036	0,2418	0,9021	0,2236	0,1668	0,8813	0,9838
<i>FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte</i>												
THOR	0,6419	0,5169	0,1454	0,9869	0,1873	0,2828	0,1576	0,0240	0,0065	0,0798	0,1664	0,7209

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	PD-(L)1 Status	ECOG Performance Status	Abstammung	Hämoglobinspiegel	Viszerale Metastasen	Knochenmetastasen	Lungenmetastasen	Lebermetastasen	Lokalisation des primären Tumors	FGFR-Veränderung
<i>FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte</i>												
THOR	0,6891	0,8704	0,5446	0,9884	0,1450	0,8016	0,7126	0,2556	0,6812	0,7556	0,3730	0,7732
<i>FACT-BI – Subskala Blasenkarzinom-spezifische Symptome – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 7,2 Punkte</i>												
THOR	0,8590	0,8756	0,5302	0,9911	0,4307	0,3842	0,4236	0,6328	0,6582	0,9757	0,3778	0,6020
<i>FACT-BI – Subskala Blasenkarzinom-spezifische Symptome – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 7,2 Punkte</i>												
THOR	0,1225	0,7846	0,4293	0,9877	0,6165	0,3083	0,5630	0,9558	0,8010	0,7859	0,7195	0,5451
<i>FACT-BI – Summenscore FACT-BI – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 23,4 Punkte</i>												
THOR	0,9931	0,7322	0,9935	0,9932	k. A.	0,5411	0,9921	0,9929	0,9892	0,7892	0,3274	0,3030
<i>FACT-BI – Summenscore FACT-BI – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4 Punkte</i>												
THOR	0,1340	0,7012	0,8457	0,9998	0,7659	0,3462	0,4556	0,5950	0,2250	0,6947	0,4564	0,9884
<i>FACT-BI – Summenscore FACT-G – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 16,2 Punkte</i>												
THOR	0,9929	0,8945	0,9939	0,9934	k. A.	0,4775	0,0727	0,9928	0,9893	0,9037	0,4238	0,3450
<i>FACT-BI – Summenscore FACT-G – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 16,2 Punkte</i>												
THOR	0,1923	0,5229	0,6447	0,9997	0,8897	0,1543	0,5632	0,2163	0,4687	0,1999	0,6094	0,8297
<i>FACT-BI – Summenscore FACT-TOI – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte</i>												
THOR	0,9925	0,9885	0,9923	0,9999	0,9557	0,7411	0,0021	0,9923	0,1494	0,6006	0,7680	0,9918
<i>FACT-BI – Summenscore FACT-TOI – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte</i>												
THOR	0,2433	0,8232	0,9893	0,9999	0,2647	0,4111	0,4583	0,4721	0,7566	0,7523	0,2164	0,3677

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	PD-(L)1 Status	ECOG Performance Status	Abstammung	Hämoglobinspiegel	Viszerale Metastasen	Knochenmetastasen	Lungenmetastasen	Lebermetastasen	Lokalisation des primären Tumors	FGFR-Veränderung
Unerwünschte Ereignisse												
<i>Jegliche unerwünschte Ereignisse</i>												
THOR	0,2246	0,6517	0,8990	0,4311	0,7889	0,9187	0,6643	0,0067	0,3902	0,8308	0,5752	0,1425
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>												
THOR	0,6031	0,4941	0,1890	0,2232	0,5946	0,7687	0,9554	0,5580	0,3759	0,7890	0,1149	0,4571
<i>Schwerwiegende UE</i>												
THOR	0,5202	0,2454	0,7659	0,5198	0,0544	0,5994	0,3049	0,2457	0,9191	0,6439	0,1245	0,5705
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i>												
THOR	0,7015	0,2866	0,6740	0,4247	0,2665	0,4936	0,4715	0,1346	0,9736	0,9257	0,0744	0,5525
Signifikante SOC												
<i>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliche UE</i>												
THOR	0,2047	0,8476	0,3696	0,9846	0,2287	0,3584	0,8824	0,7203	0,4864	0,5264	0,4876	0,6907
<i>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliche UE</i>												
THOR	0,4521	0,5088	0,8404	0,9857	0,0028	0,5749	0,0402	0,7495	0,2585	0,6735	0,0558	0,9834
<i>SOC Augenerkrankungen – Jegliche UE</i>												
THOR	0,9866	0,9887	0,9894	0,9882	0,9999	0,9879	0,9877	0,9880	0,9853	0,9869	0,9882	0,9870
<i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliche UE</i>												
THOR	0,2190	0,6298	0,1040	0,6350	0,4228	0,3746	0,5440	0,7066	0,7346	0,7417	0,1592	0,0647
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Jegliche UE</i>												
THOR	0,9667	0,5712	0,9887	0,9844	0,5379	0,0302	0,0777	0,4924	0,4780	0,0271	0,5845	0,9976

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	PD-(L)1 Status	ECOG Performance Status	Abstammung	Hämoglobinspiegel	Viszerale Metastasen	Knochenmetastasen	Lungenmetastasen	Lebermetastasen	Lokalisation des primären Tumors	FGFR-Veränderung
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>												
THOR	0,8130	0,7074	0,9914	0,0632	0,8307	0,1484	0,1079	0,6130	0,6329	0,4215	0,2439	0,5784
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>												
THOR	0,0777	0,3893	0,9929	0,9996	0,9007	0,0054	0,6805	0,8769	0,7605	0,2767	0,9158	0,9249
<i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>												
THOR	0,9373	0,2994	0,9909	0,5792	0,8366	0,6116	0,6039	0,3129	0,2557	0,3547	0,5410	0,9939
<i>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>												
THOR	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Schwerwiegende UE</i>												
THOR	0,6587	0,8620	0,9998	0,0228	0,9893	0,2034	0,3737	0,0669	0,5686	0,7131	0,1629	0,1259
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Schwerwiegende UE</i>												
THOR	k. A.	0,9996	k. A.	0,9997	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Signifikante PT												
<i>PT Diarrhö – Jegliche UE</i>												
THOR	0,7787	0,1898	0,3965	0,9839	0,6565	0,6649	0,9282	0,4582	0,9504	0,8451	0,8356	0,9823
<i>PT Jegliche UE – Mundtrockenheit</i>												
THOR	0,2715	0,9893	0,9894	0,9911	0,9999	0,9879	0,9883	0,5618	0,9648	0,9878	0,9885	0,9881
<i>PT Obstipation – Jegliche UE</i>												
THOR	0,9546	0,6298	0,7438	0,9903	0,9454	0,3420	0,8693	0,6032	0,5581	0,4420	0,7671	0,4266

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	PD-(L)1 Status	ECOG Performance Status	Abstammung	Hämoglobinspiegel	Viszerale Metastasen	Knochenmetastasen	Lungenmetastasen	Lebermetastasen	Lokalisation des primären Tumors	FGFR-Veränderung
<i>PT Übelkeit – Jegliche UE</i>												
THOR	0,5496	0,0976	0,9915	0,9911	0,9534	0,8580	0,4160	0,6603	0,8445	0,9793	0,5744	0,9466
<i>PT Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom – Jegliche UE</i>												
THOR	0,9916	0,9907	0,9999	0,9932	0,9999	0,9910	0,9889	0,9916	0,9869	0,9906	0,9903	0,9900
<i>PT Asthenie – Jegliche UE</i>												
THOR	0,0497	0,2654	0,7327	0,9876	0,9864	0,2152	0,7116	0,7738	0,0872	0,5301	0,4107	0,3869
<i>PT Alaninaminotransferase erhöht – Jegliche UE</i>												
THOR	0,9681	0,9378	0,9910	0,9925	0,9999	0,1180	0,9907	0,8893	0,6000	0,2340	0,4079	0,9898
<i>PT Geschmacksstörung – Jegliche UE</i>												
THOR	0,9915	0,2978	0,0976	0,9920	0,9999	0,9901	0,2623	0,6295	0,9867	0,9894	0,9900	0,9891
<i>PT Anämie – UE Jegliche UE</i>												
THOR	0,1016	0,6637	0,9882	0,9874	0,4003	0,1069	0,2022	0,8431	0,6079	0,0299	0,7830	0,6961
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse												
<i>UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Zentrale seröse Retinopathie</i>												
THOR	0,9999	0,9996	0,9978	0,9985	1,0000	0,9997	1,0000	0,9999	0,9999	0,9999	1,0000	0,9999
<i>UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Augentoxizität</i>												
THOR	0,9885	0,9895	0,9903	0,9895	0,9999	0,9893	0,9892	0,9891	0,9870	0,9884	0,9896	0,9885
<i>UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Nageltoxizität</i>												
THOR	0,9860	0,9847	0,9882	0,9907	0,9998	0,1730	0,9861	0,9857	0,9863	0,3478	0,9854	0,2784

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	PD-(L)1 Status	ECOG Performance Status	Abstammung	Hämoglobinspiegel	Viszerale Metastasen	Knochenmetastasen	Lungenmetastasen	Lebermetastasen	Lokalisation des primären Tumors	FGFR-Veränderung
<i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE ≥ 3) – Nageltoxizität</i>												
THOR	0,9996	k. A.	k. A.	1,0000	1,0000	1,0000	0,9999	1,0000	k. A.	0,9999	0,9999	1,0000
<i>UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Mundtrockenheit</i>												
THOR	0,2715	0,9893	0,9894	0,9911	0,9999	0,9879	0,9883	0,5618	0,9648	0,9878	0,9885	0,9881
<i>UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Hauttoxizität</i>												
THOR	0,8921	0,9855	0,9880	0,9907	0,0543	0,5317	0,7109	0,9206	0,2733	0,3071	0,0784	0,9895
<i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE ≥ 3) – Hauttoxizität</i>												
THOR	k. A.	k. A.	k. A.	1,0000	k. A.	1,0000	0,9999	k. A.	k. A.	0,9999	k. A.	0,9999
<i>UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Hyperphosphatämie</i>												
THOR	0,9999	1,0000	0,9996	0,9998	1,0000	0,9997	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,9999	0,9999
<i>UE von besonderem Interesse – Jegliche UE – Mukositis</i>												
THOR	0,4020	0,4787	0,9873	0,9858	0,3450	0,6110	0,5993	0,5714	0,7749	0,7350	0,1326	0,6098
<i>UE von besonderem Interesse – Schwere UE (CTCAE ≥ 3) – Mukositis</i>												
THOR	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,0000	k. A.	0,9947	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,9942
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensionen visuelle Analogskala; FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Fibroblast Growth Factor Receptor) ; k. A.: keine Angabe; PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand)-1; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival), PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TOI: Trial Outcome Index; TUSD-3: Urinary Bladder Cancer Symptoms Score; UE: Unerwünschtes Ereignis												

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Mortalität

4.3.1.3.2.3.1 Gesamtüberleben

Tabelle 4-74: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Gesamtüberleben, Subgruppe: Gesamt					
Gesamt	68/121 (56,2%)	11,56 [10,12; 16,36]	33/51 (64,7%)	7,72 [3,58; 11,60]	0,63 [0,40; 0,98] p=0,0389
Gesamtüberleben, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,0146					
Obere Harnwege	15/38 (39,5%)	23,33 [10,28; NA]	11/16 (68,8%)	7,26 [2,20; 12,35]	0,26 [0,12; 0,58] p=0,0010
Untere Harnwege	53/83 (63,9%)	10,25 [8,77; 13,21]	22/35 (62,9%)	10,28 [2,37; 12,78]	0,85 [0,52; 1,41] p=0,5325
a: ITT der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population. Quelle: (2)					

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtüberleben* in der Analyse der Subgruppe *Lokalisation des primären Tumors* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0146. In der Kategorie *Obere Harnwege* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,26 [0,12; 0,58]; p=0,0010).

In der Kategorie *Untere Harnwege* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,52; 1,41]; p=0,5325). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet.

Tumore des oberen Harntrakts gelten als besonders aggressiv und scheinen vermehrt vom FGFR-Signalweg für das schnelle Tumorstadium abhängig zu sein. Aber auch Patienten mit Tumoren des unteren Harntrakts profitieren im Endpunkt *Gesamtüberleben* von einer Therapie mit Erdafitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In keinem weiteren Endpunkt zeigt sich für das Merkmal Tumorlokalisation eine Interaktion. Formal liegt damit daher eine singuläre quantitative Interaktion vor.

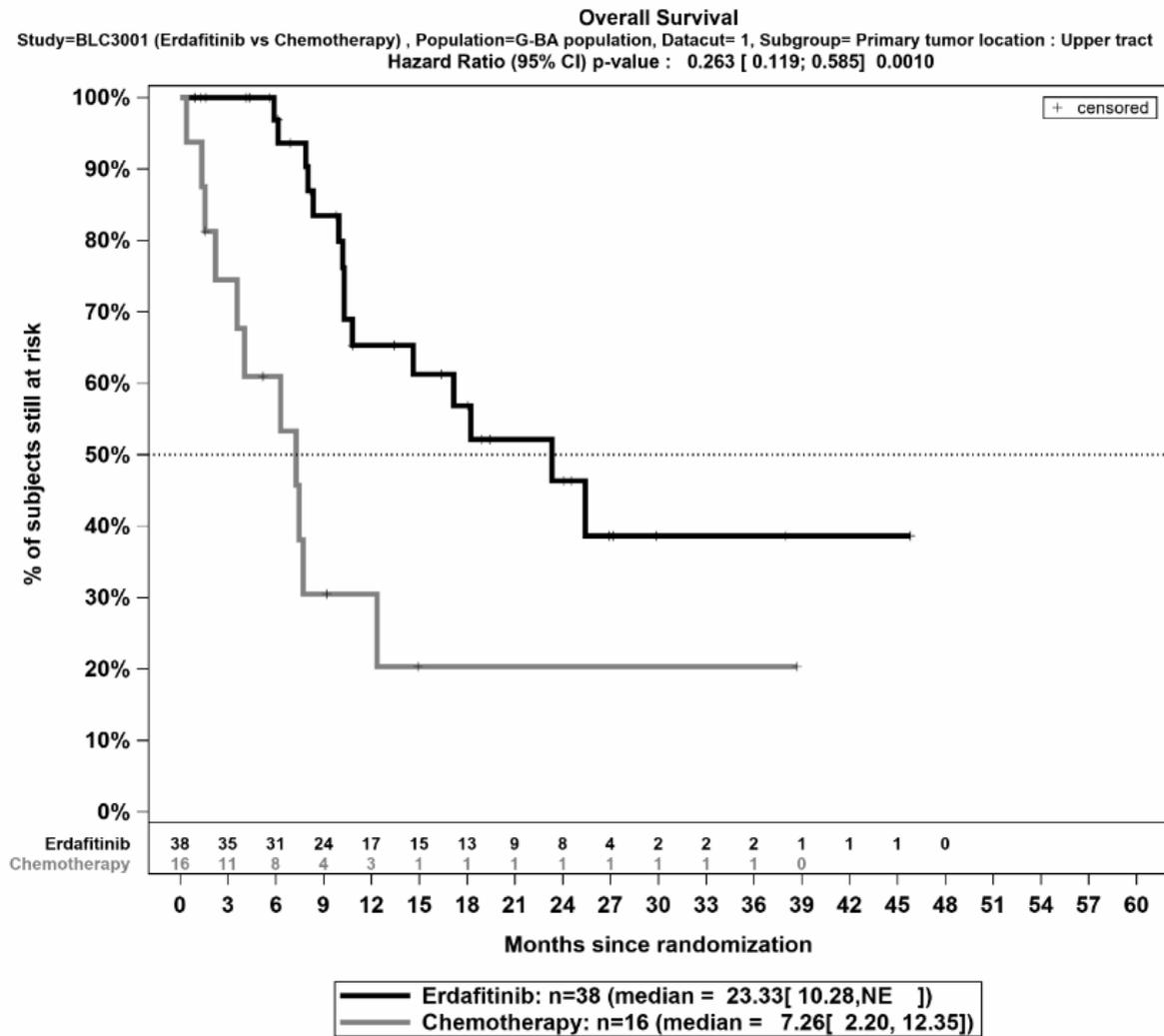


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, Subgruppe *Lokalisation des primären Tumors*, Kategorie *Obere Harnwege*, für die Studie THOR

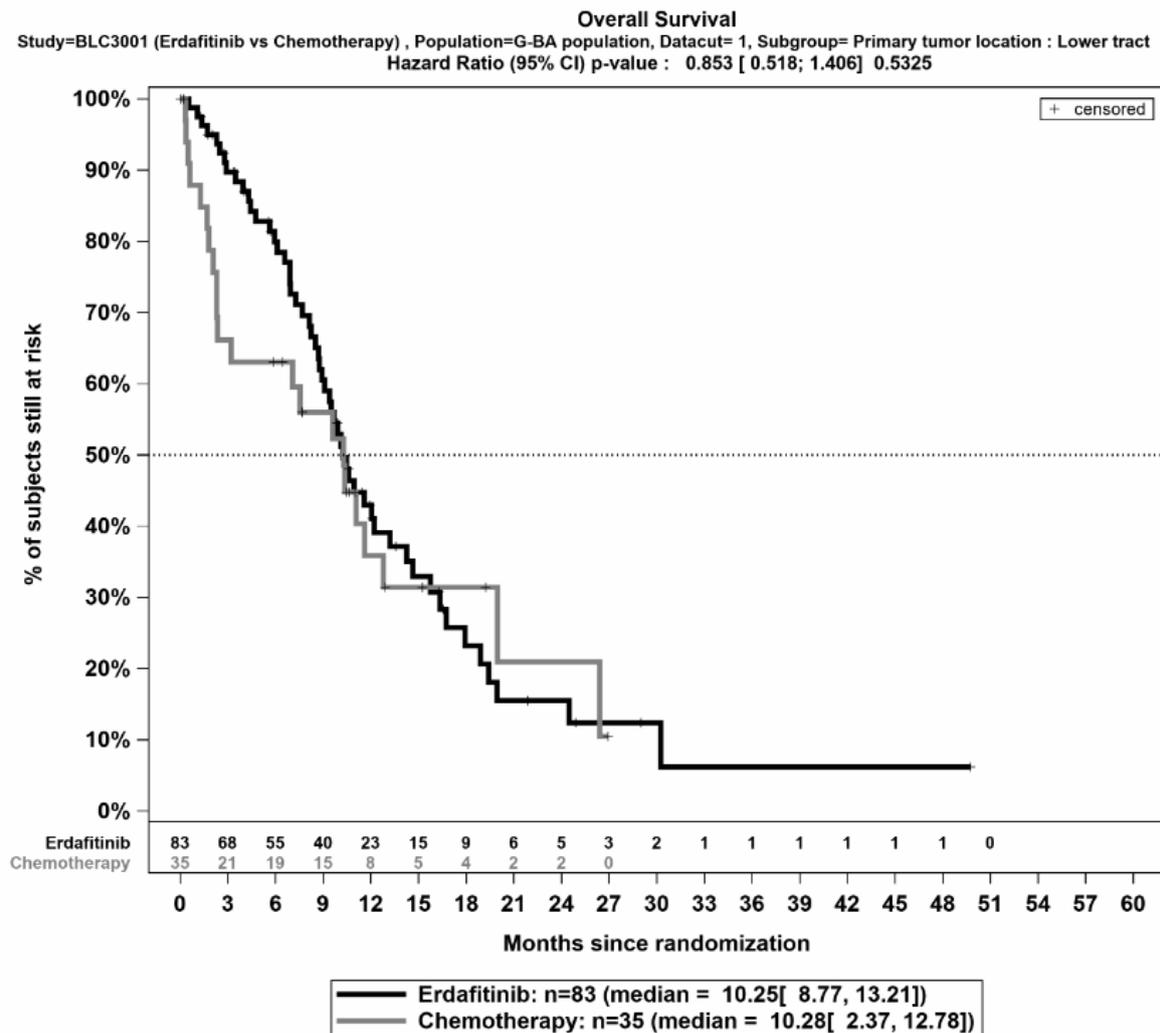


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, Subgruppe *Lokalisation des primären Tumors*, Kategorie *Untere Harnwege*, für die Studie THOR

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

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Morbidität**4.3.1.3.2.4.1 EQ-5D VAS**Tabelle 4-75: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EQ-5D VAS, Erstmalige Verbesserung, Schwellenwert 15 Punkte* aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	36/121 (29,8%)	NA [15,90; NA]	13/51 (25,5%)	7,36 [2,14; NA]	1,35 [0,64; 2,85] p=0,4282	1,23 [0,73; 2,08] p=0,4282	6,30% [-9,10%; 21,80%] p=0,4232	0,86 [0,44; 1,68] p=0,6575
EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,0418								
CPS \geq 10	1/7 (14,3%)	NA [0,76; NA]	3/4 (75,0%)	0,67 [0,53; NA]	0,06 [0,00; 1,23] p=0,0549	0,19 [0,03; 1,27] p=0,0873	-60,70% [-100,00%; -11,00%] p=0,0025	0,14 [0,01; 1,40] p=0,0947
CPS < 10	27/78 (34,6%)	17,58 [2,20; NA]	7/30 (23,3%)	7,36 [2,14; NA]	1,74 [0,66; 4,57] p=0,2604	1,48 [0,72; 3,04] p=0,2808	11,30% [-7,20%; 29,70%] p=0,2308	1,25 [0,54; 2,88] p=0,6007
<p>a: ITT der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation</p> <p>b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode</p> <p>c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert</p> <p>d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert</p> <p>Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (2)</p>								

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *PD-(L)1 Status* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0418. In der Kategorie *Combined Positive Score (CPS) \geq 10* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,14 [0,01; 1,40]; p=0,0947). In der Kategorie *CPS < 10* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,25 [0,54; 2,88]; p=0,6007). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

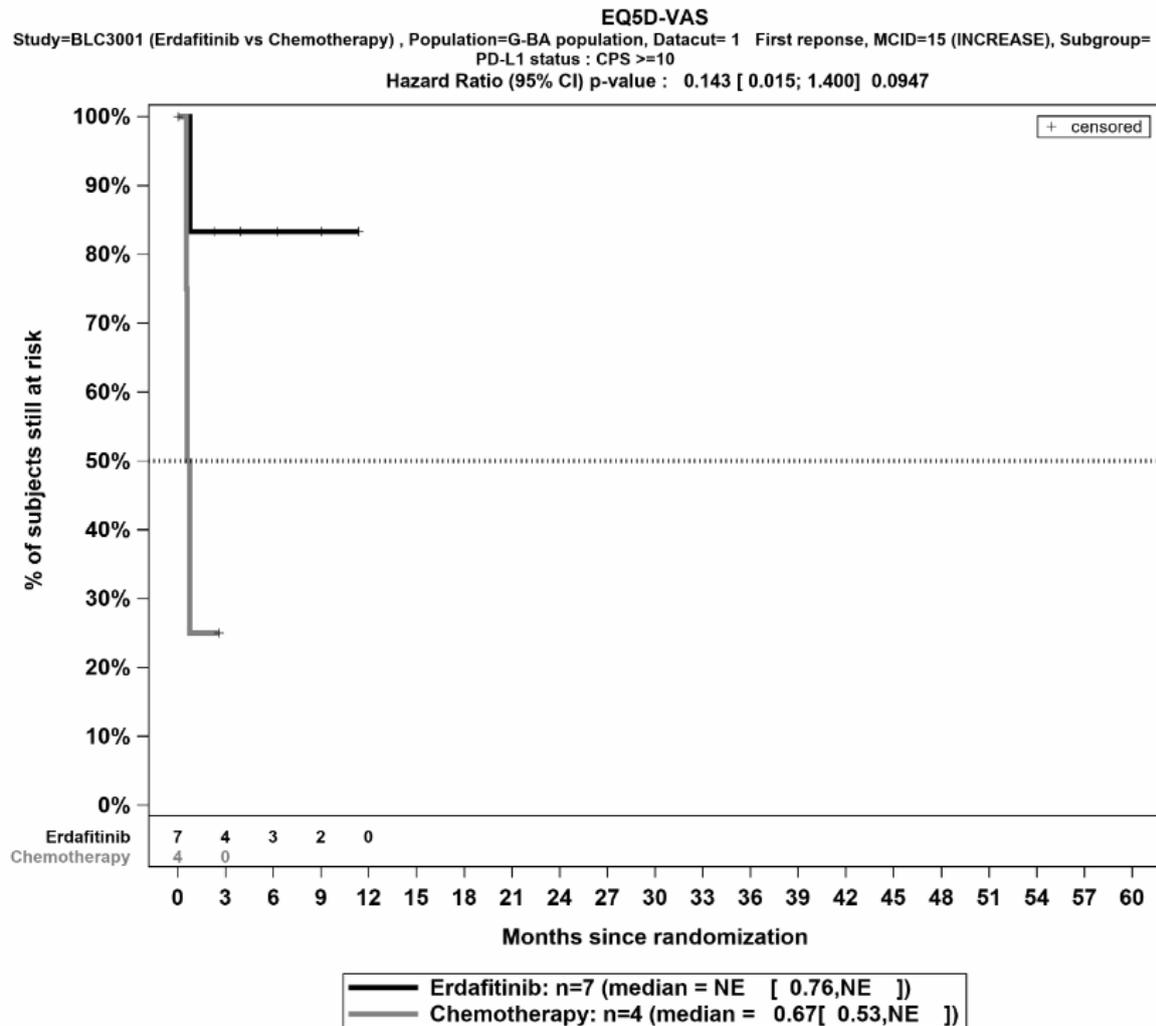


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EQ-5D VAS, Erstmalige Verbesserung, Schwellenwert 15 Punkte*, Subgruppe *PD-(L)1 Status*, Kategorie *CPS \geq 10*, für die Studie THOR

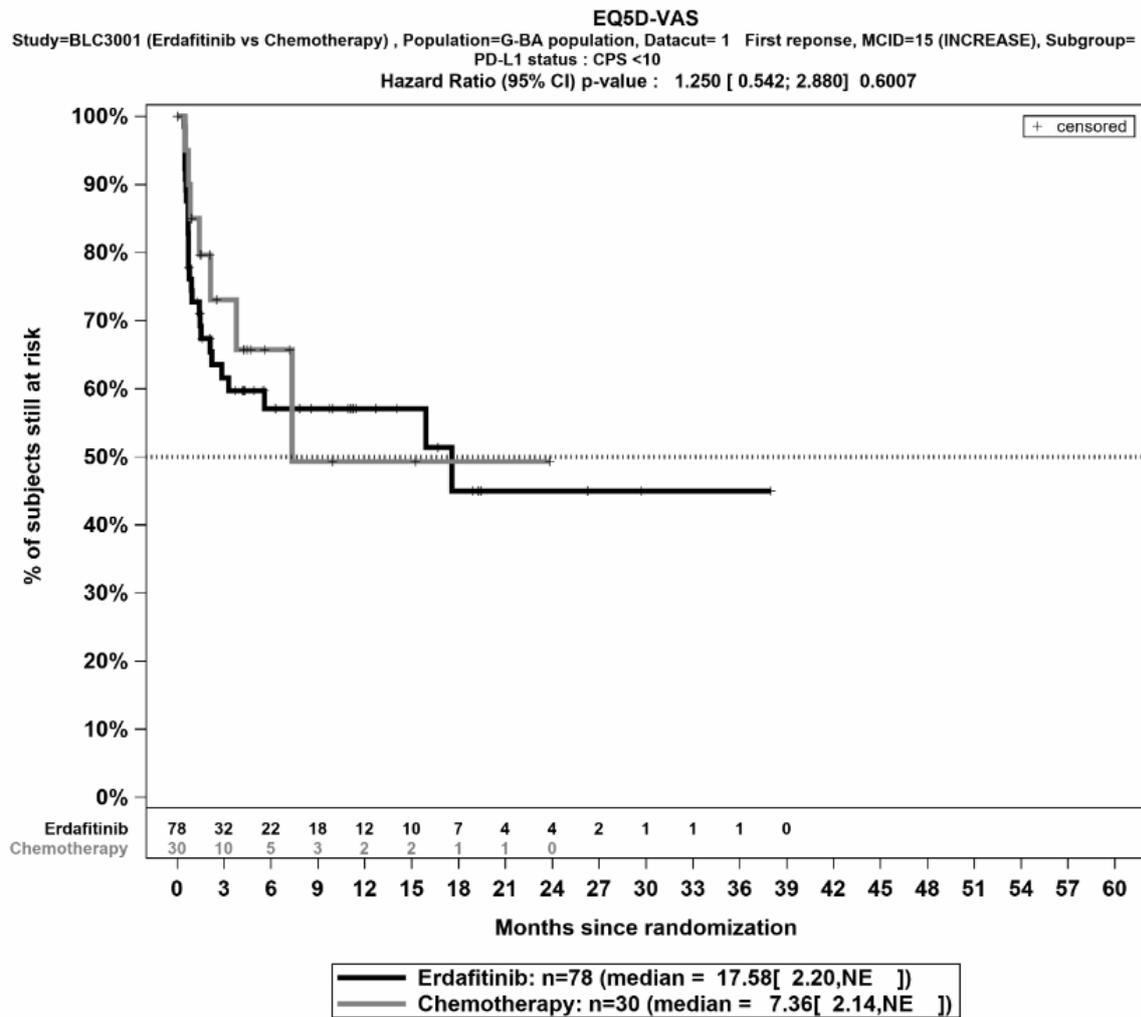


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *EQ-5D VAS, Erstmalige Verbesserung, Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe PD-(L)1 Status, Kategorie CPS < 10*, für die Studie THOR

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

4.3.1.3.2.4.2 PGI-S

Tabelle 4-76: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *PGI-S, Erstmalige Verbesserung, Schwellenwert ≥ 1 Punkt* aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
PGI-S -Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	60/121 (49,6%)	2,60 [1,45; 6,34]	13/51 (25,5%)	NA [1,08; NA]	2,84 [1,37; 5,89] p=0,0044	1,94 [1,18; 3,18] p=0,0088	24,80% [8,90%; 40,70%] p=0,0022	1,45 [0,77; 2,73] p=0,2477
PGI-S -Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,0412								
Translokation	11/21 (52,4%)	3,94 [0,49; NA]	4/8 (50,0%)	0,92 [0,76; 1,45]	1,10 [0,22; 5,61] p=0,9103	1,05 [0,47; 2,34] p=0,9097	2,40% [-38,30%; 43,10%] p=0,9087	0,53 [0,16; 1,75] p=0,2979
Mutation	48/97 (49,5%)	2,60 [1,45; 5,32]	9/43 (20,9%)	NA [1,41; NA]	3,70 [1,60; 8,54] p=0,0016	2,36 [1,28; 4,37] p=0,0061	28,60% [12,80%; 44,30%] p=0,0004	1,85 [0,90; 3,77] p=0,0923
a: ITT der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (2)								

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *PGI-S – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1* in der Analyse der Subgruppe *FGFR-Veränderung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0412. In der Kategorie *Translokation* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,53 [0,16; 1,75]; p=0,2979). In der Kategorie *Mutation* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,85 [0,90; 3,77]; p=0,0923). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

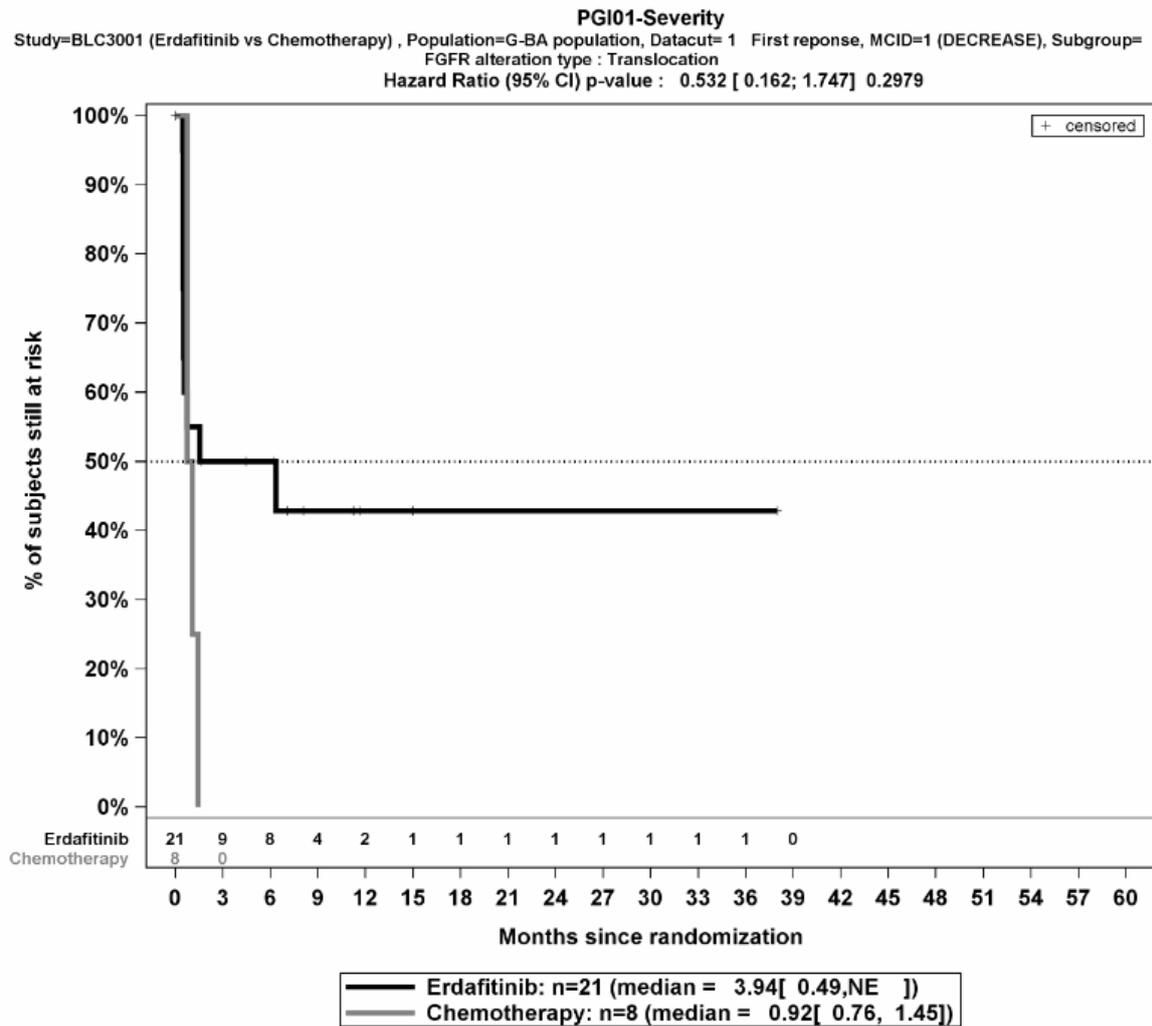


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *PGI-S, Erstmalige Verbesserung, Schwellenwert \geq 1 Punkt*, Subgruppe *FGFR Veränderung*, Kategorie *Translokation*, für die Studie THOR

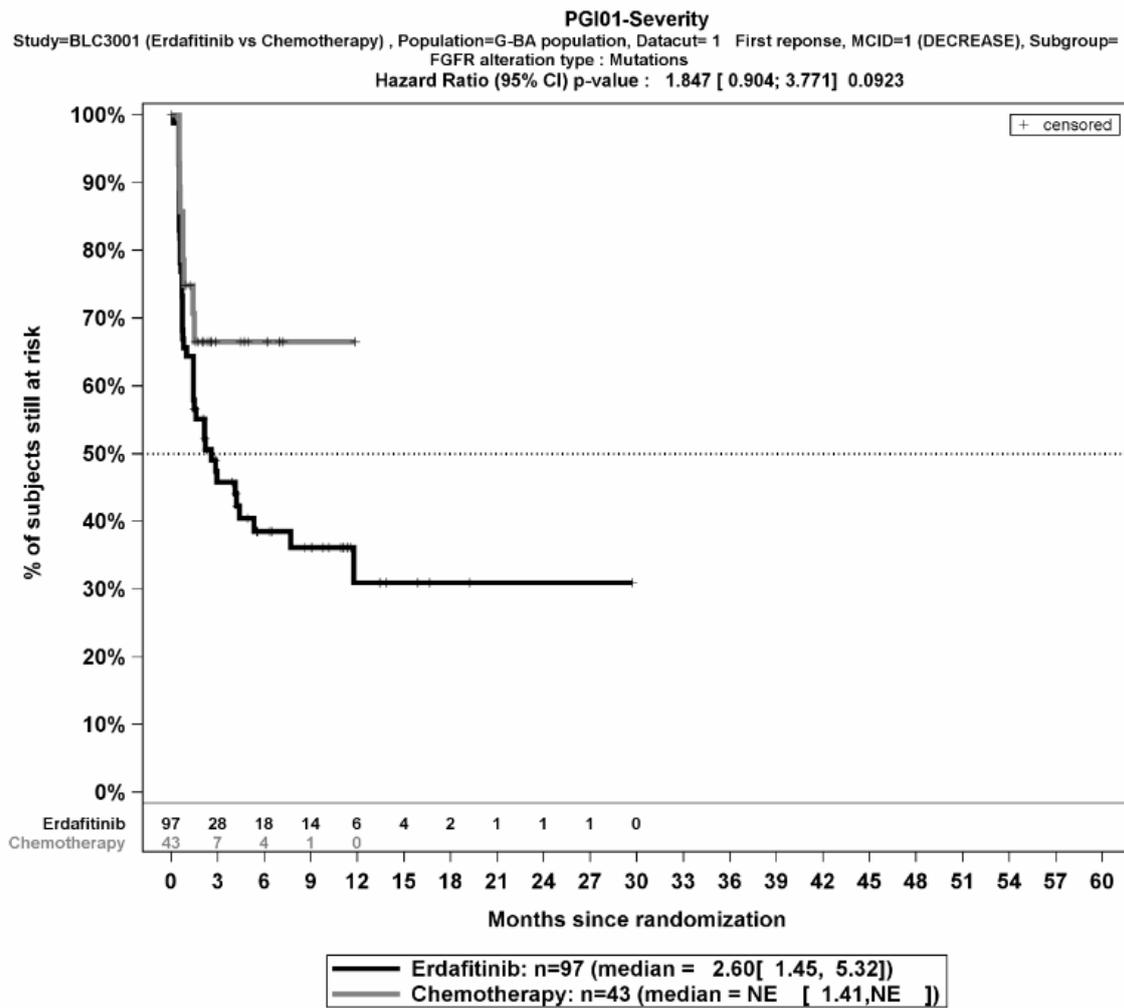


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *PGI-S, Erstmalige Verbesserung, Schwellenwert ≥ 1 Punkt*, Subgruppe *FGFR Veränderung, Kategorie Mutation*, für die Studie THOR

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.2.5.1 FACT-BI

Für die detaillierten Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ ergeben sich nur für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Emotionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 3,6 Punkte*, den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte* und den Endpunkt *FACT-BI – Summenscore FACT-TOI – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte* signifikante Interaktionen in den Subgruppen.

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

Tabelle 4-77: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *FACT-BI* aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACT-BI – Subskala Emotionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	49/121 (40,5%)	6,96 [3,02; NA]	8/51 (15,7%)	NA [6,04; NA]	3,60 [1,55; 8,32] p=0,0020	2,59 [1,31; 5,10] p=0,0060	25,40% [11,20%; 39,50%] p=0,0004	1,89 [0,87; 4,09] p=0,1087
FACT-BI – Subskala Emotionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,0189								
Translokation	9/21 (42,9%)	5,55 [0,72; NA]	3/8 (37,5%)	0,82 [0,49; NA]	1,25 [0,23; 6,65] p=0,7970	1,14 [0,41; 3,17] p=0,7979	5,40% [-34,30%; 45,00%] p=0,7912	0,48 [0,13; 1,80] p=0,2748
Mutation	39/97 (40,2%)	10,41 [3,02; NA]	5/43 (11,6%)	NA [6,04; NA]	5,11 [1,85; 14,13] p=0,0008	3,46 [1,47; 8,16] p=0,0046	28,60% [14,90%; 42,30%] p<0,0001	2,79 [1,10; 7,07] p=0,0312
FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	37/121 (30,6%)	NA [4,21; NA]	11/51 (21,6%)	NA [3,48; NA]	1,43 [0,66; 3,10] p=0,3515	1,33 [0,71; 2,48] p=0,3682	7,30% [-7,80%; 22,30%] p=0,3438	0,90 [0,45; 1,81] p=0,7664
FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,0240								
Ja	8/31 (25,8%)	NA [2,27; NA]	6/21 (28,6%)	2,14 [0,56; 3,48]	0,87 [0,25; 3,01] p=0,8271	0,90 [0,37; 2,23] p=0,8250	-2,80% [-27,50%; 21,90%] p=0,8264	0,33 [0,11; 1,00] p=0,0503
Nein	29/90 (32,2%)	NA [4,21; NA]	5/30 (16,7%)	NA [3,58; NA]	2,38 [0,83; 6,84] p=0,1030	1,93 [0,82; 4,54] p=0,1305	15,60% [-0,90%; 32,00%] p=0,0640	1,78 [0,69; 4,60] p=0,2340

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,0065								
Ja	21/62 (33,9%)	NA [2,07; NA]	3/26 (11,5%)	NA [3,48; NA]	3,93 [1,06; 14,60] p=0,0328	2,94 [0,96; 8,99] p=0,0594	22,30% [5,30%; 39,30%] p=0,0101	2,94 [0,88; 9,86] p=0,0811
Nein	16/59 (27,1%)	NA [4,21; NA]	8/25 (32,0%)	1,51 [0,76; NA]	0,79 [0,29; 2,19] p=0,6526	0,85 [0,42; 1,72] p=0,6469	-4,90% [-26,40%; 16,60%] p=0,6566	0,36 [0,15; 0,86] p=0,0209
FACT-BI – Summenscore FACT-TOI – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	18/121 (14,9%)	NA [NA; NA]	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	2,58 [0,76; 8,72] p=0,0902	2,48 [0,79; 7,79] p=0,1197	9,70% [-0,60%; 20,10%] p=0,0660	2,18 [0,63; 7,57] p=0,2203
FACT-BI – Summenscore FACT-TOI – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,0021								
Ja	17/90 (18,9%)	NA [12,75; NA]	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]	9,78 [1,26; 76,14] p=0,0093	8,12 [1,12; 59,05] p=0,0385	16,60% [7,30%; 25,80%] p=0,0005	6,26 [0,83; 47,09] p=0,0748
Nein	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	2/8 (25,0%)	3,55 [0,79; 3,55]	0,10 [0,01; 1,29] p=0,0420	0,13 [0,01; 1,25] p=0,0772	-21,80% [-52,40%; 8,90%] p=0,1637	0,05 [0,00; 0,61] p=0,0187
<p>a: ITT der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation</p> <p>b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode</p> <p>c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert</p> <p>d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert</p> <p>Abkürzungen : FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat, KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TOI: Treatment Outcome Index</p> <p>Quelle: (2)</p>								

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Emotionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 3,6 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *FGFR-Veränderung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0189. In der Kategorie *Translokation* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,48 [0,13; 1,80]; p=0,2748). In der Kategorie *Mutation* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,79 [1,10; 7,07]; p=0,0312). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Knochenmetastasen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0240. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,33 [0,11; 1,00]; p=0,0503). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,78 [0,69; 4,60]; p=0,2340). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Lungenmetastasen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0065. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,94 [0,88; 9,86]; p=0,0811). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,36 [0,15; 0,86]; p=0,0209). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *FACT-BI – Summenscore FACT-TOI – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte* in der Analyse der Subgruppe *Viszerale Metastasen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0021. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=6,26 [0,83; 47,09]; p=0,0748). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,05 [0,00; 0,61]; p=0,0187). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

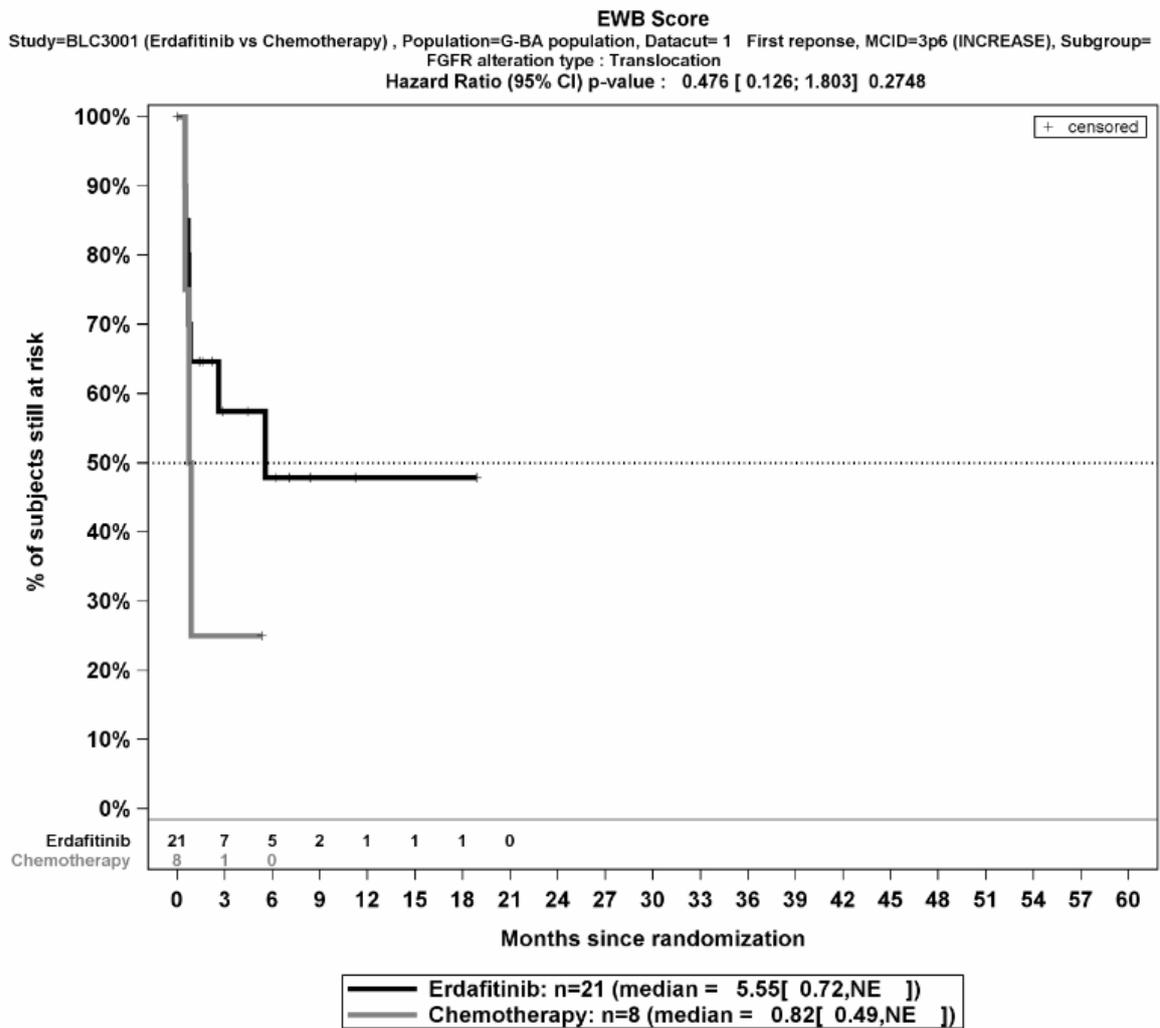


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Emotionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 3,6 Punkte*, Subgruppe *FGFR Veränderung, Kategorie Translokation*, für die Studie THOR

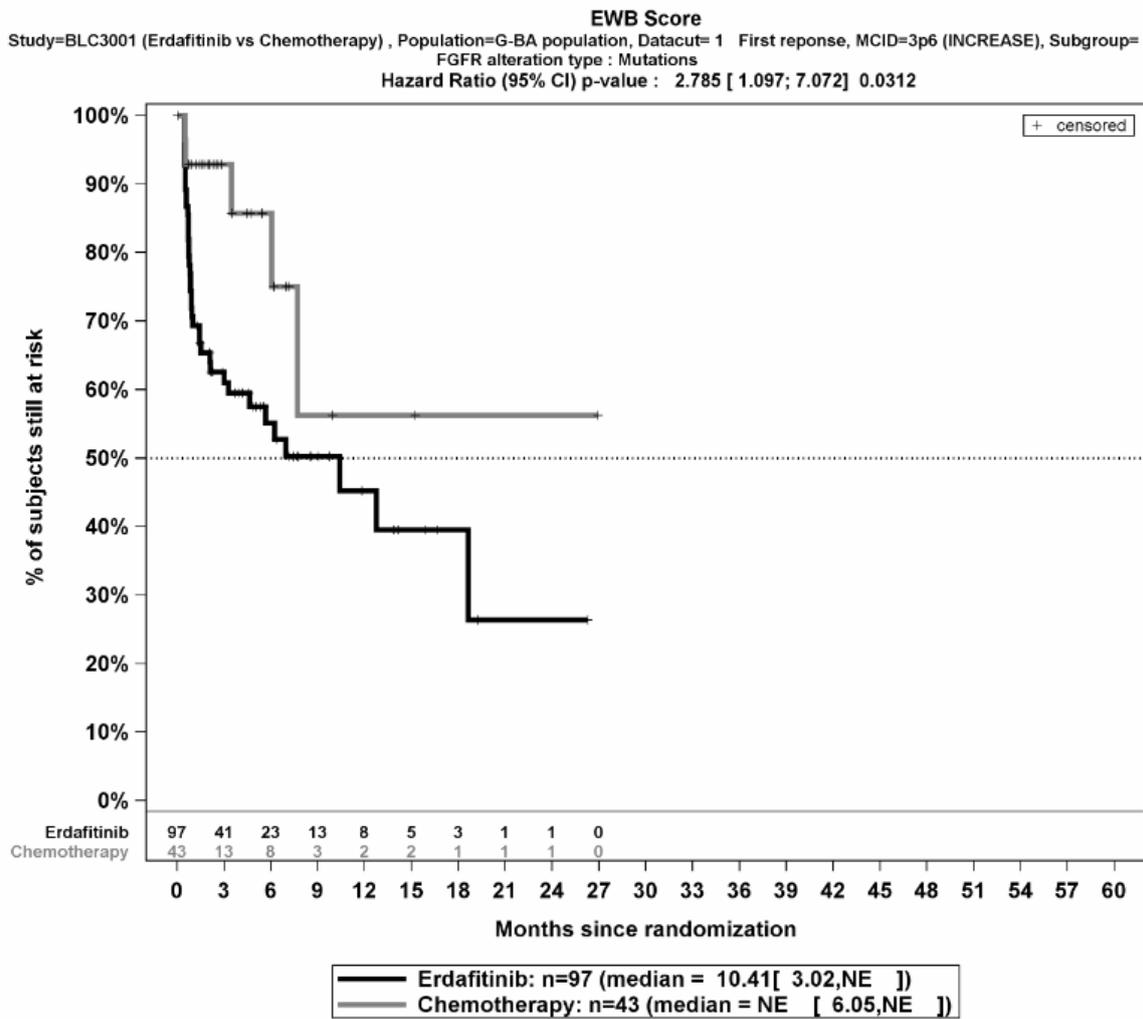


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Emotionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 3,6 Punkte*, Subgruppe *FGFR Veränderung, Kategorie Mutation*, für die Studie THOR

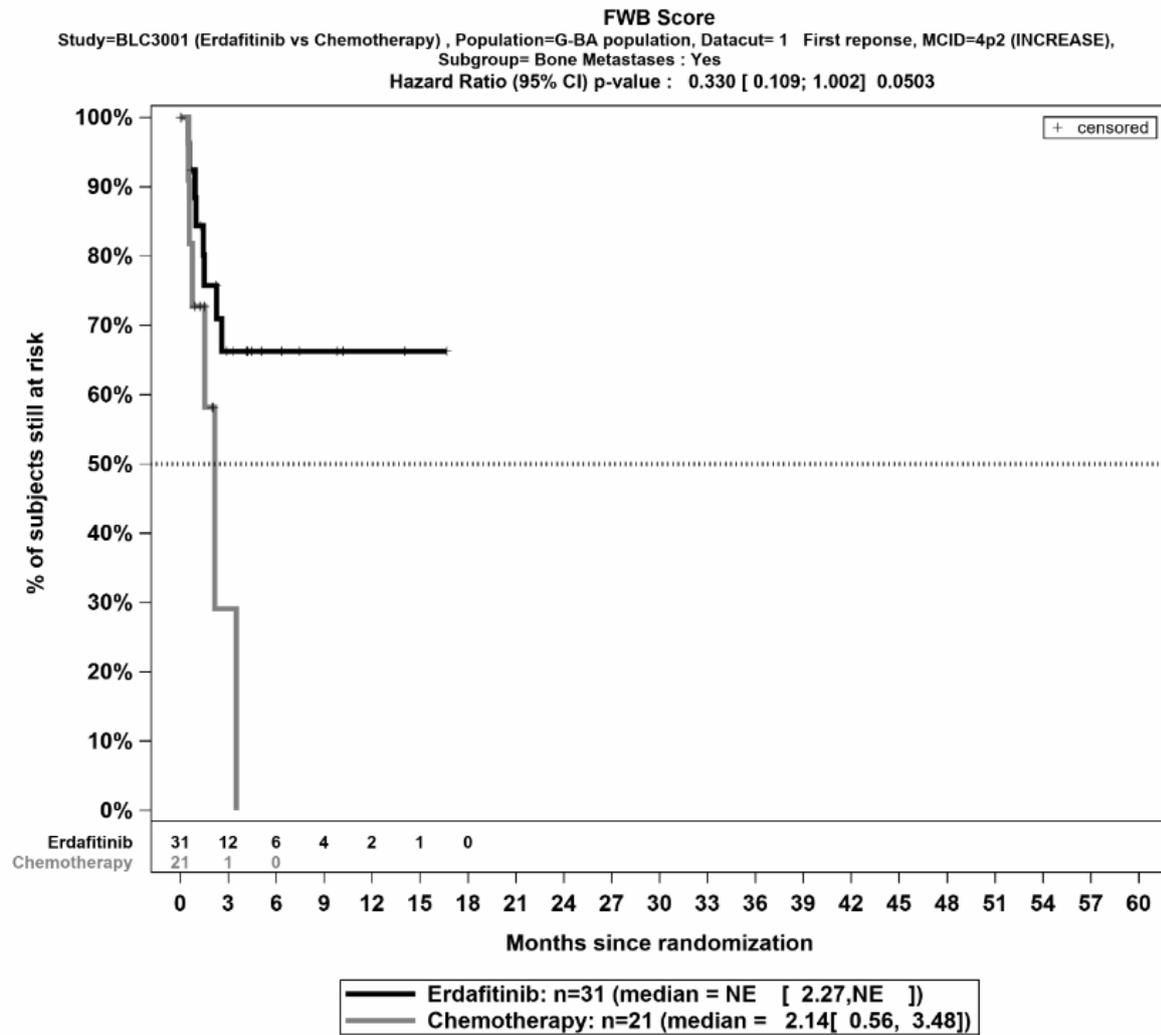


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden- Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte*, Subgruppe *Knochenmetastasen, Kategorie Ja*, für die Studie THOR

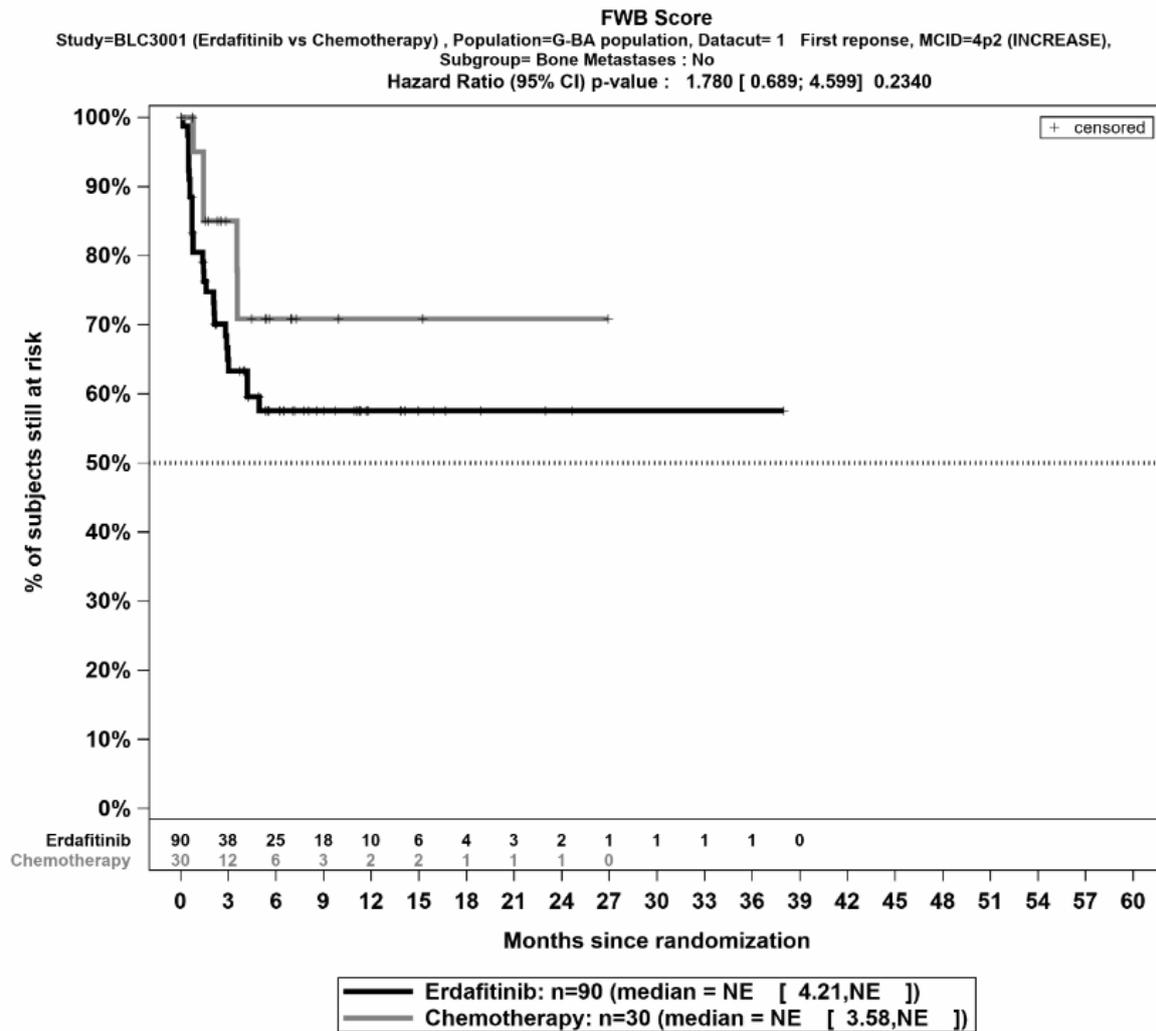


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden- Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte*, Subgruppe *Knochenmetastasen, Kategorie Nein*, für die Studie THOR

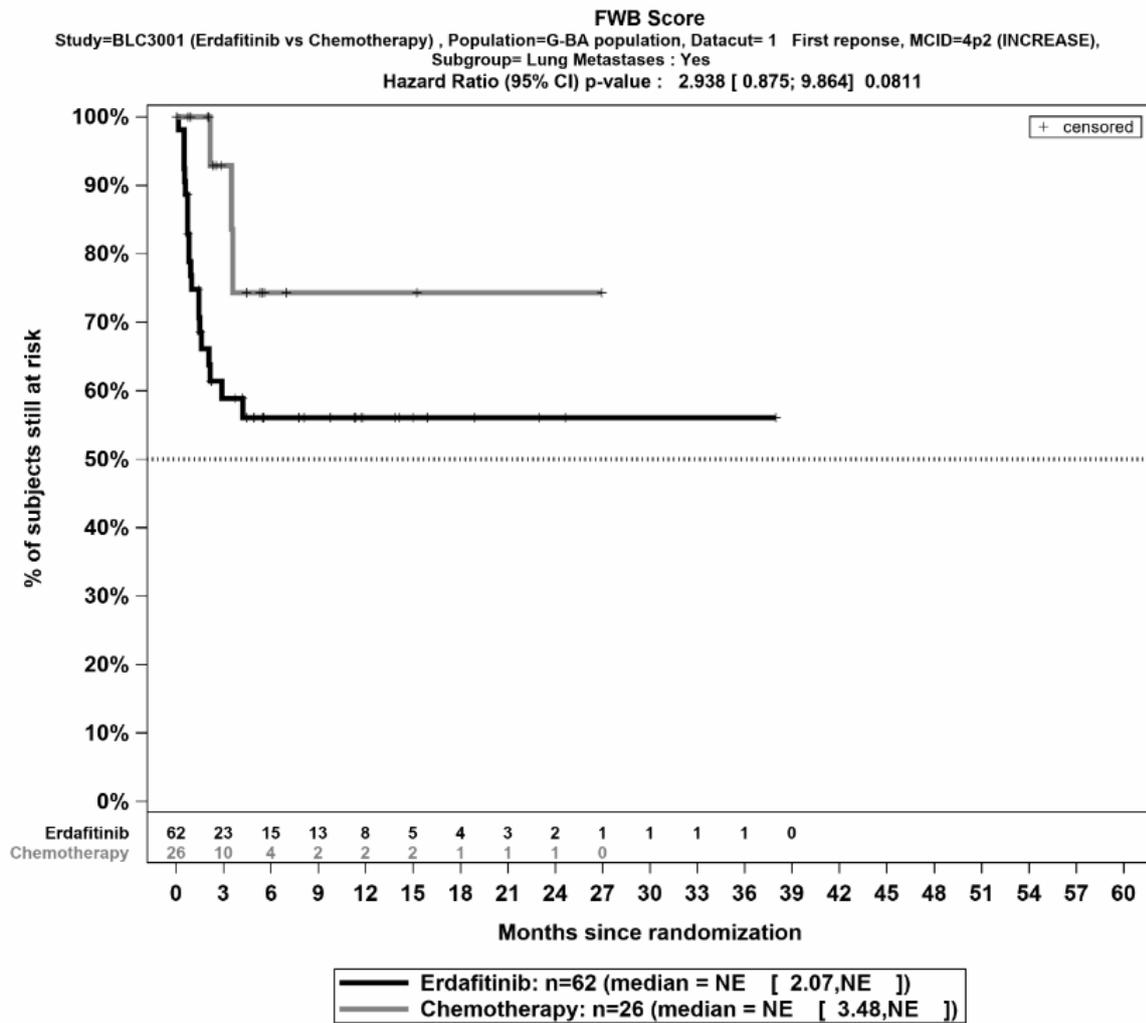


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden- Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte*, Subgruppe *Lungenmetastasen, Kategorie Ja*, für die Studie THOR

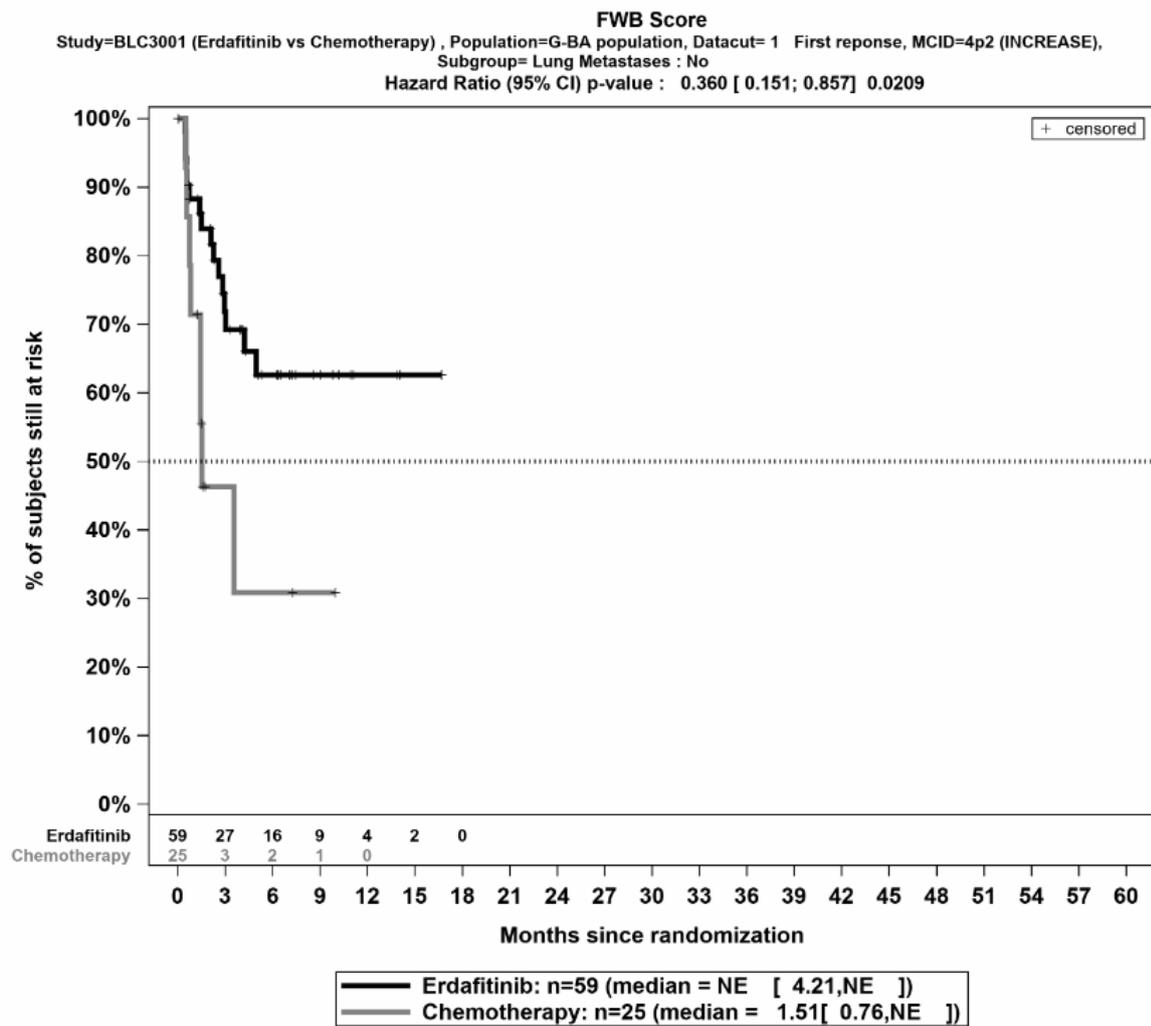


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Subskala Funktionales Wohlbefinden- Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte*, Subgruppe *Lungenmetastasen, Kategorie Nein*, für die Studie *THOR*

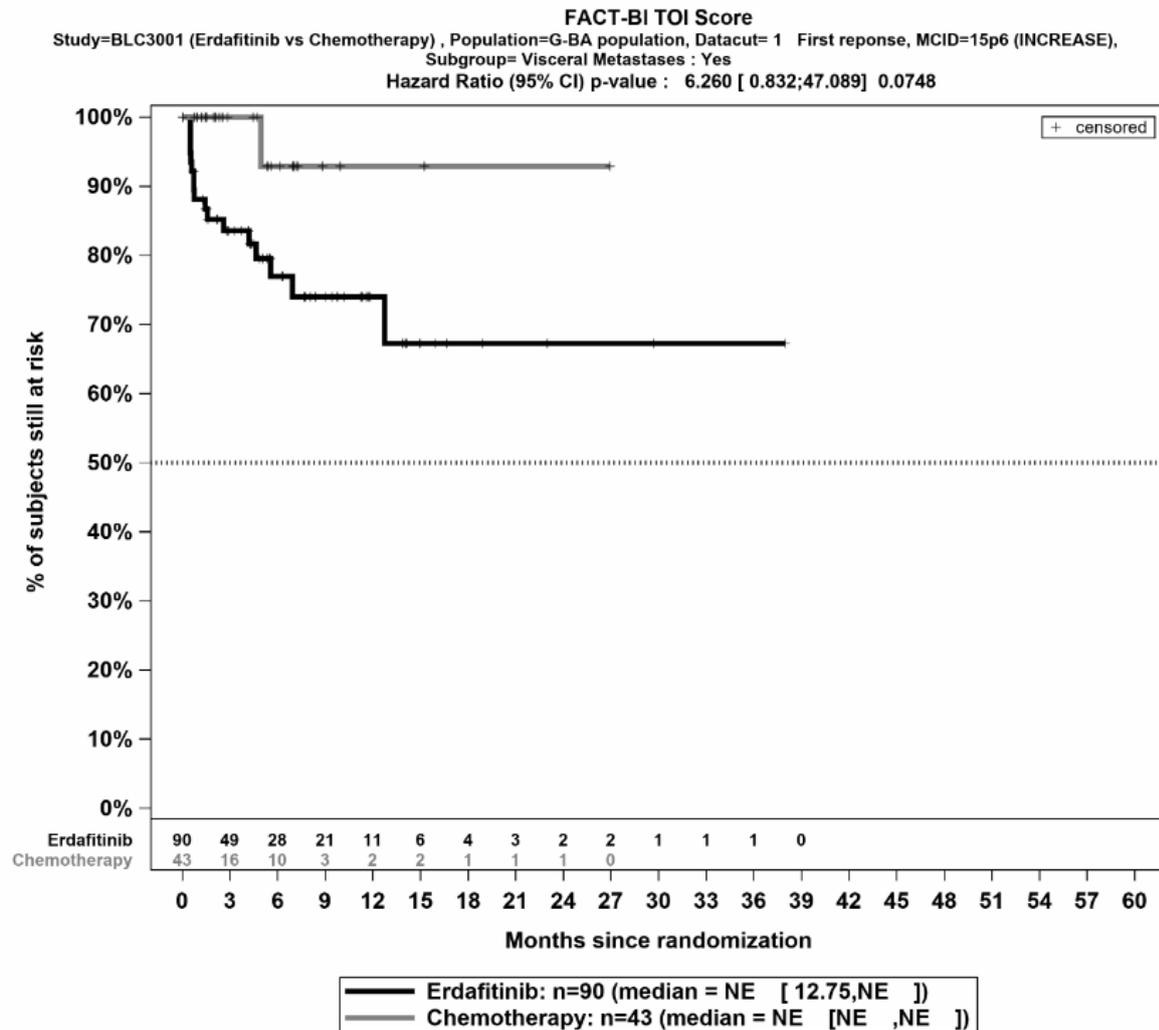


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Summenscore FACT-TOI – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15,6 Punkte*, Subgruppe *Viszerale Metastasen, Kategorie Ja*, für die Studie THOR

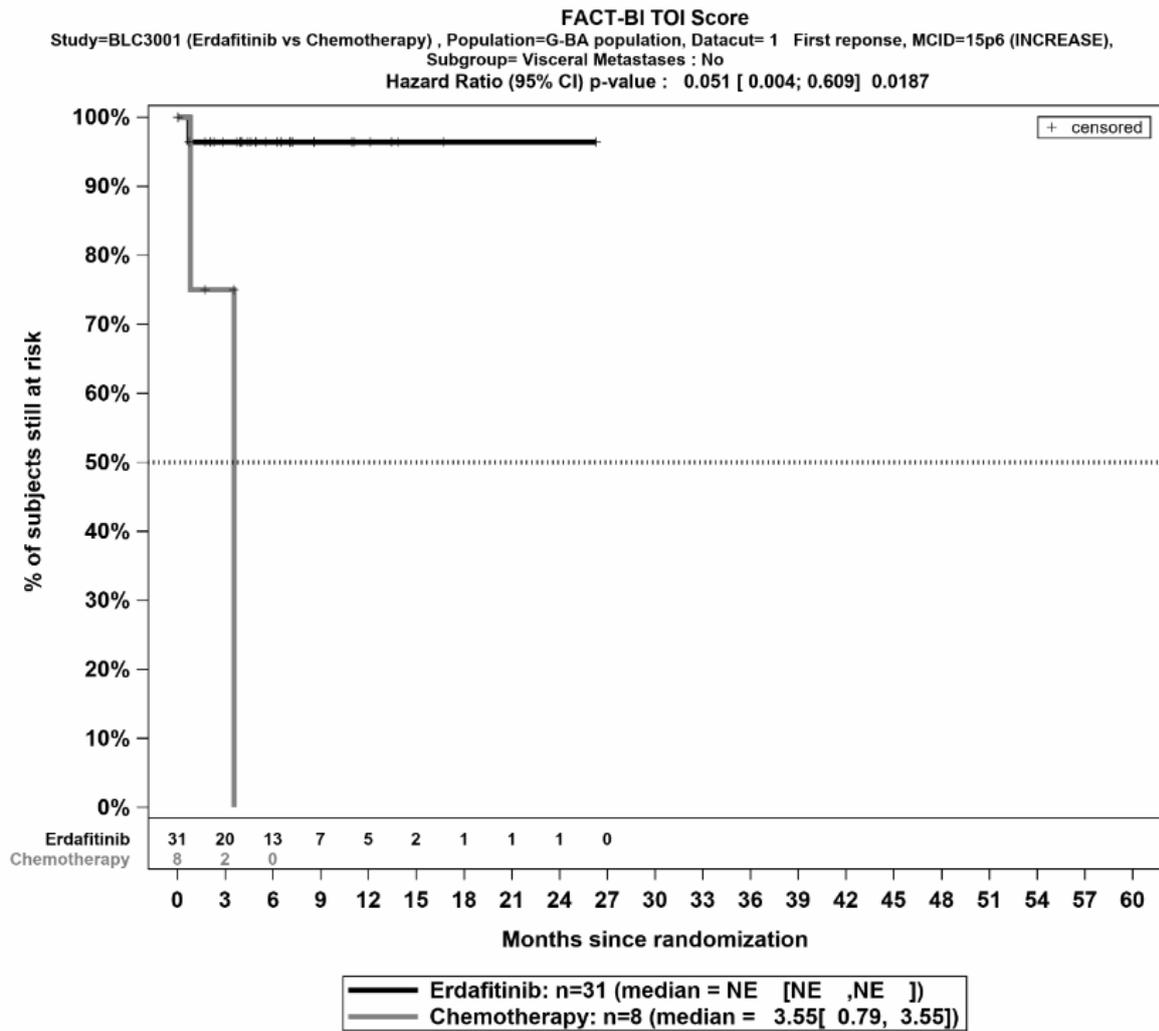


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *FACT-BI – Summenscore FACT-TOI – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte*, Subgruppe *Viszerale Metastasen, Kategorie Nein*, für die Studie THOR

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

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zur Endpunktkategorie Verträglichkeit

4.3.1.3.2.6.1 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Tabelle 4-78: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Jegliche UE* aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	118/120 (98,3%)	0,33 [0,26; 0,39]	42/44 (95,5%)	0,13 [0,07; 0,16]	1,68 [0,22; 12,59] p=0,6133	1,02 [0,95; 1,09] p=0,6317	1,60% [-5,10%; 8,30%] p=0,6362	0,64 [0,44; 0,94] p=0,0241
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,0067								
Ja	29/30 (96,7%)	0,26 [0,10; 0,39]	18/19 (94,7%)	0,16 [0,10; 0,39]	1,61 [0,10; 27,40] p=0,7420	1,02 [0,90; 1,16] p=0,7520	1,90% [-10,00%; 13,80%] p=0,7510	1,24 [0,67; 2,31] p=0,4938
Nein	89/90 (98,9%)	0,39 [0,26; 0,43]	24/25 (96,0%)	0,10 [0,07; 0,16]	3,71 [0,22; 61,49] p=0,3304	1,03 [0,95; 1,12] p=0,4836	2,90% [-5,10%; 10,90%] p=0,4780	0,46 [0,29; 0,73] p=0,0011
a: Safety-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Jegliche UE* in der Analyse der Subgruppe *Knochenmetastasen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0067. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,24 [0,67; 2,31]; p=0,4938). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,46 [0,29; 0,73]; p=0,0011). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

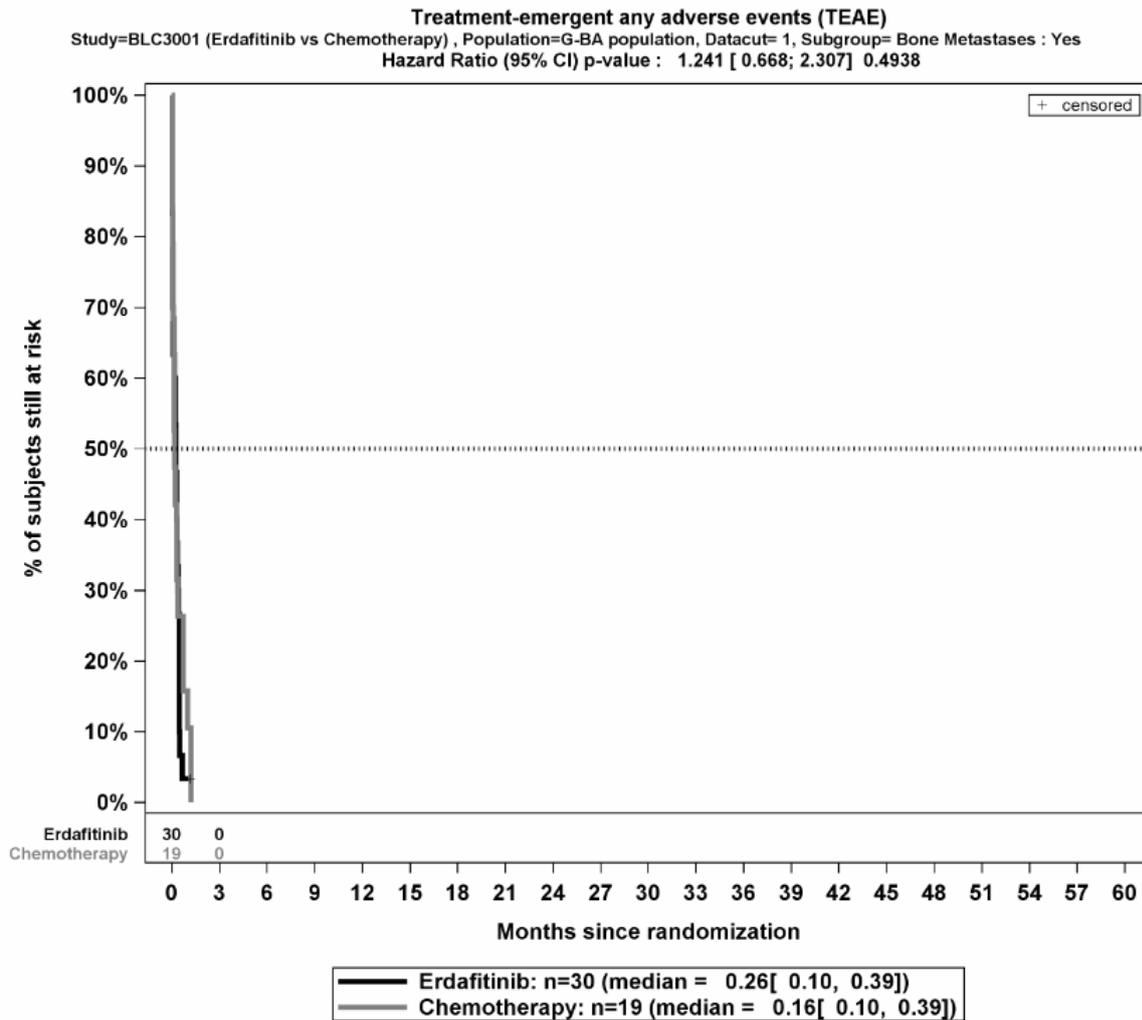


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Jegliche UE*, Subgruppe *Knochenmetastasen*, Kategorie *Ja*, für die Studie THOR

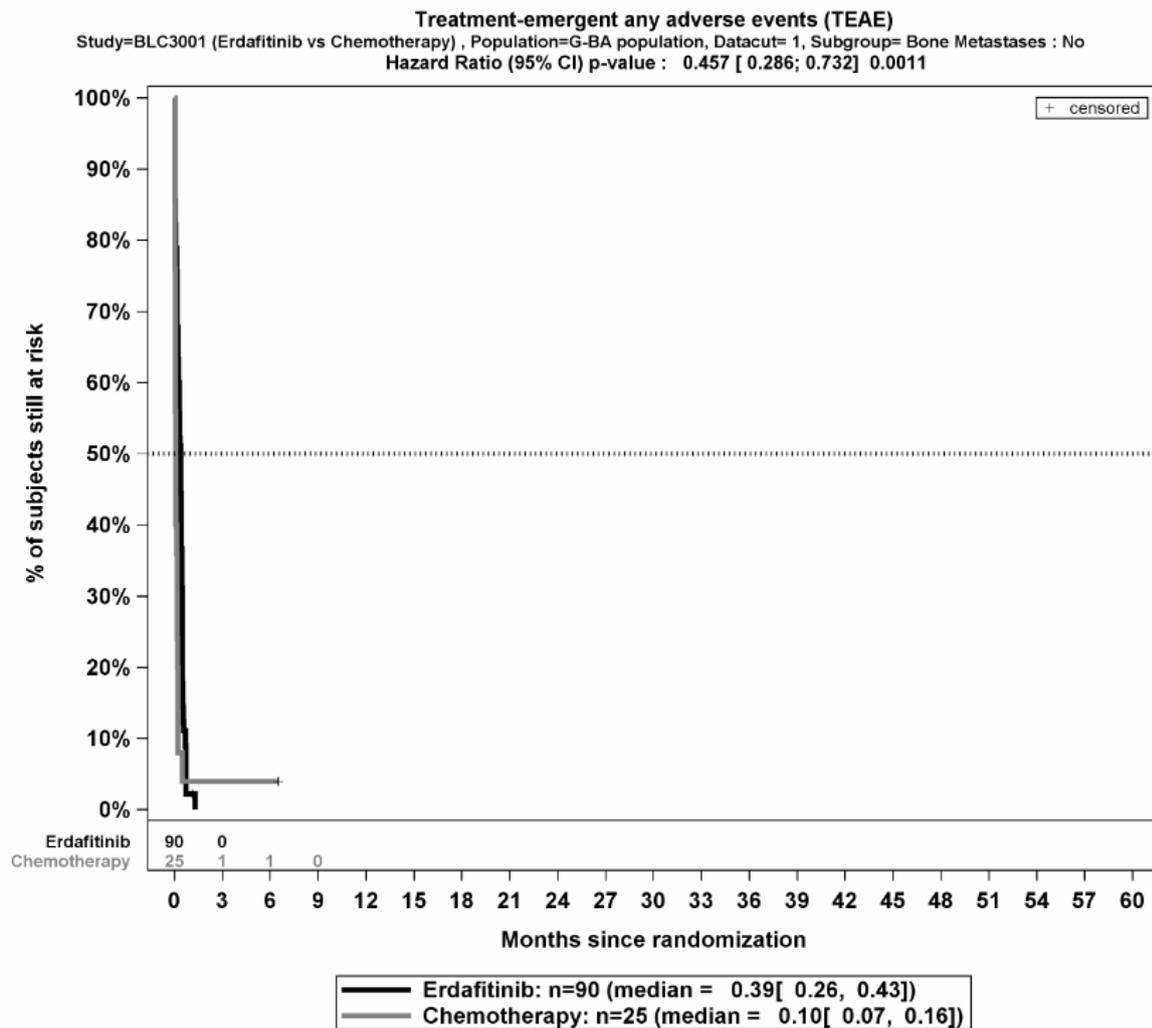


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Jegliche UE*, Subgruppe *Knochenmetastasen*, Kategorie *Nein*, für die Studie THOR

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

4.3.1.3.2.6.2 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOCTabelle 4-79: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Jegliche unerwünschte Ereignisse* – *signifikante SOC* aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC – Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	90/120 (75,0%)	1,74 [1,41; 2,10]	13/44 (29,5%)	NA [1,41; NA]	7,29 [3,15; 16,86] p<0,0001	2,26 [1,49; 3,44] p=0,0001	41,70% [25,30%; 58,00%] p<0,0001	2,22 [1,17; 4,21] p=0,0144
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC – Jegliche UE), Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,0402								
Ja	68/89 (76,4%)	1,71 [1,41; 2,04]	10/38 (26,3%)	NA [2,99; NA]	9,07 [3,79; 21,69] p<0,0001	2,90 [1,68; 5,00] p=0,0001	50,10% [33,50%; 66,60%] p<0,0001	3,62 [1,83; 7,17] p=0,0002
Nein	22/31 (71,0%)	1,91 [1,28; 3,98]	3/6 (50,0%)	1,41 [0,30; NA]	2,44 [0,41; 14,47] p=0,3219	1,42 [0,62; 3,26] p=0,4089	21,00% [-22,10%; 64,00%] p=0,3401	0,93 [0,27; 3,18] p=0,9127
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC – Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0028								
Weiß	51/73 (69,9%)	2,14 [1,41; 2,79]	5/24 (20,8%)	NA [2,99; NA]	8,81 [2,92; 26,59] p<0,0001	3,35 [1,51; 7,42] p=0,0028	49,00% [29,70%; 68,40%] p<0,0001	4,94 [1,90; 12,86] p=0,0011
Asiatisch	29/33 (87,9%)	1,31 [0,82; 1,71]	4/5 (80,0%)	0,53 [0,23; NA]	1,81 [0,16; 20,55] p=0,6318	1,10 [0,70; 1,73] p=0,6865	7,90% [-28,90%; 44,70%] p=0,6746	0,42 [0,14; 1,24] p=0,1175
Andere	10/14 (71,4%)	2,04 [0,95; 4,11]	4/15 (26,7%)	NA [1,38; NA]	6,88 [1,35; 35,06] p=0,0179	2,68 [1,09; 6,60] p=0,0323	44,80% [12,20%; 77,30%] p=0,0071	2,00 [0,62; 6,44] p=0,2455

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC – Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	36/120 (30,0%)	21,75 [7,39; NA]	27/44 (61,4%)	1,18 [0,49; 5,55]	0,24 [0,11; 0,53] p=0,0001	0,45 [0,30; 0,67] p<0,0001	-33,80% [-50,80%; -16,90%] p<0,0001	0,20 [0,12; 0,35] p<0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC – Jegliche UE), Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,0302								
≥ 10 g/dl	26/99 (26,3%)	21,75 [21,75; NA]	24/37 (64,9%)	0,72 [0,46; 1,84]	0,19 [0,09; 0,43] p<0,0001	0,41 [0,27; 0,61] p<0,0001	-38,60% [-56,30%; -20,90%] p<0,0001	0,17 [0,10; 0,31] p<0,0001
< 10 g/dl	10/21 (47,6%)	5,52 [1,28; NA]	3/7 (42,9%)	5,55 [0,59; 5,55]	1,21 [0,22; 6,80] p=0,8299	1,11 [0,42; 2,92] p=0,8307	4,80% [-37,70%; 47,20%] p=0,8259	0,78 [0,21; 2,91] p=0,7062
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC – Jegliche UE), Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,0271								
Nein	30/95 (31,6%)	NA [6,96; NA]	14/27 (51,9%)	2,10 [0,59; NA]	0,43 [0,18; 1,02] p=0,0539	0,61 [0,38; 0,97] p=0,0381	-20,30% [-41,30%; 0,80%] p=0,0589	0,35 [0,18; 0,66] p=0,0013
Ja	6/25 (24,0%)	21,75 [6,90; 21,75]	13/17 (76,5%)	0,49 [0,26; 1,28]	0,10 [0,02; 0,41] p=0,0009	0,31 [0,15; 0,66] p=0,0023	-52,50% [-78,70%; -26,30%] p<0,0001	0,09 [0,03; 0,30] p<0,0001
<p>a: Safety-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat, KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)</p>								

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC – Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *Viszerale Metastasen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0402. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,62 [1,83; 7,17]; p=0,0002). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,27; 3,18]; p=0,9127). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC – Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *Abstammung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0028. In der Kategorie *Weiß* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=4,94 [1,90; 12,86]; p=0,0011). In der Kategorie *Asiatisch* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,42 [0,14; 1,24]; p=0,1175). In der Kategorie *Andere* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,00 [0,62; 6,44]; p=0,2455). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC – Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *Hämoglobinspiegel* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0302. In der Kategorie ≥ 10 g/dl zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,17 [0,10; 0,31]; p<0,0001). In der Kategorie < 10 g/dl zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,21; 2,91]; p=0,7062). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC – Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *Lebermetastasen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0271. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,35 [0,18; 0,66]; p=0,0013). In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,09 [0,03; 0,30]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

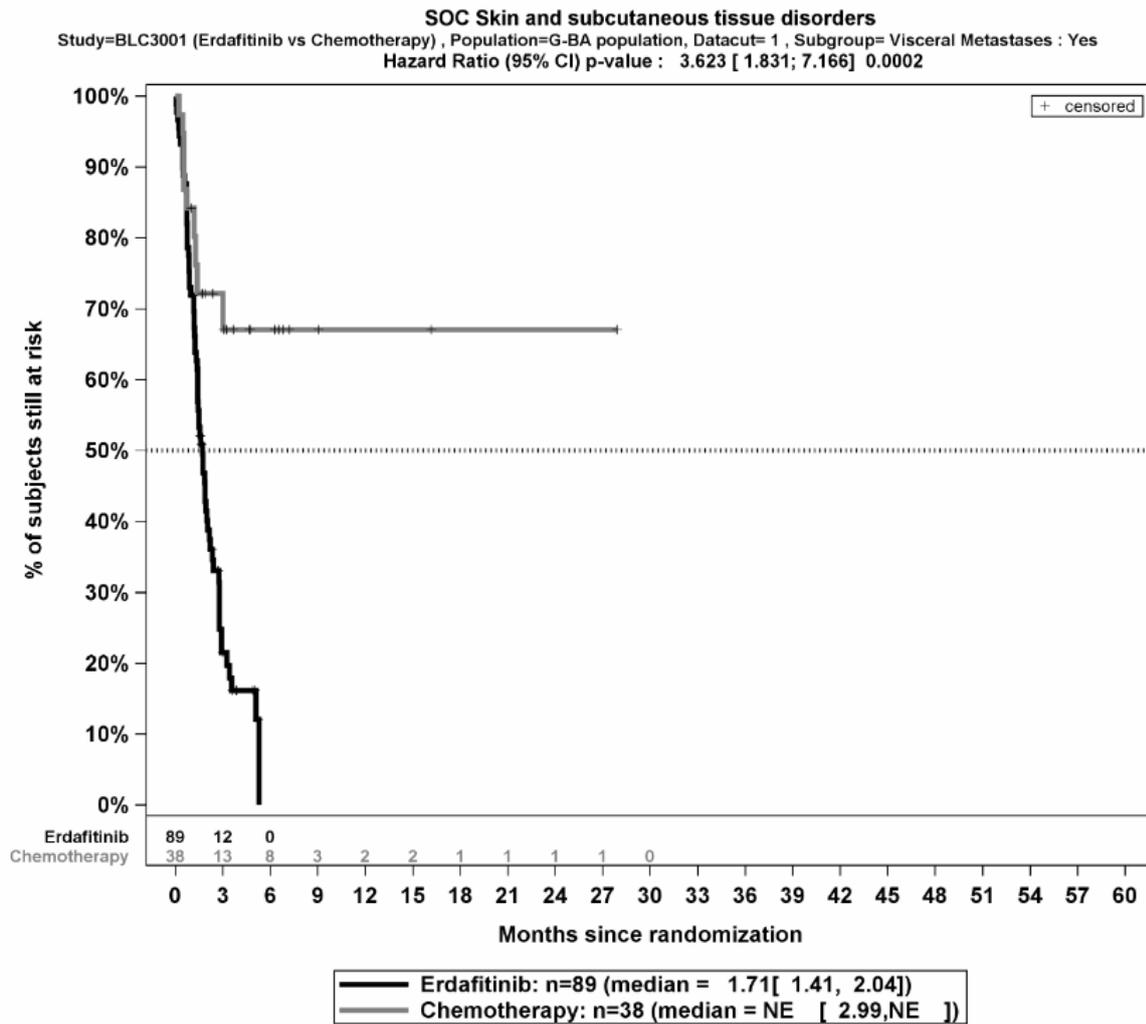


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC – Jegliche UE)*, Subgruppe *Viszerale Metastasen*, Kategorie *Ja*, für die Studie THOR

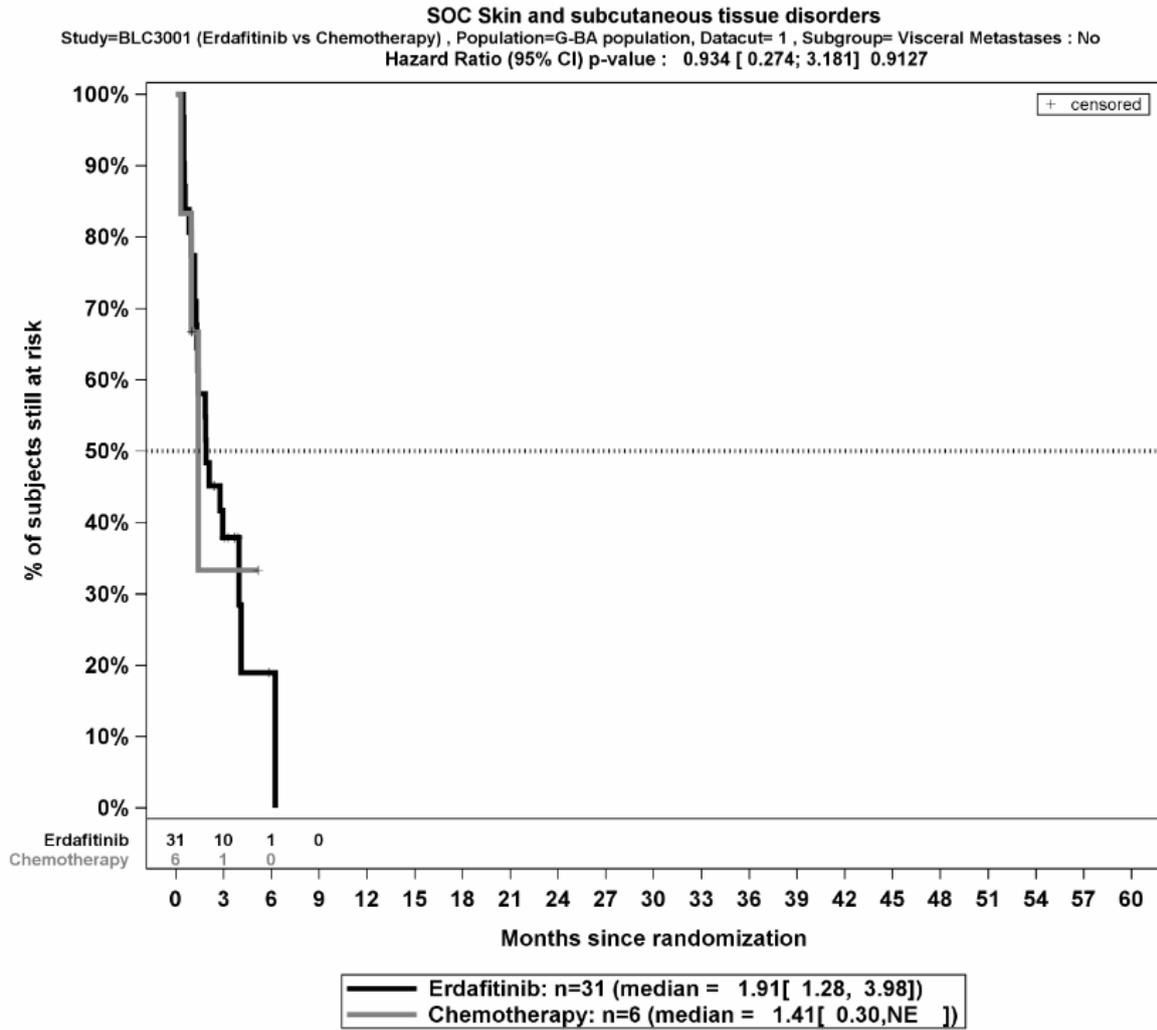


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC – Jegliche UE)*, Subgruppe *Viszerale Metastasen*, Kategorie *Ja*, für die Studie THOR

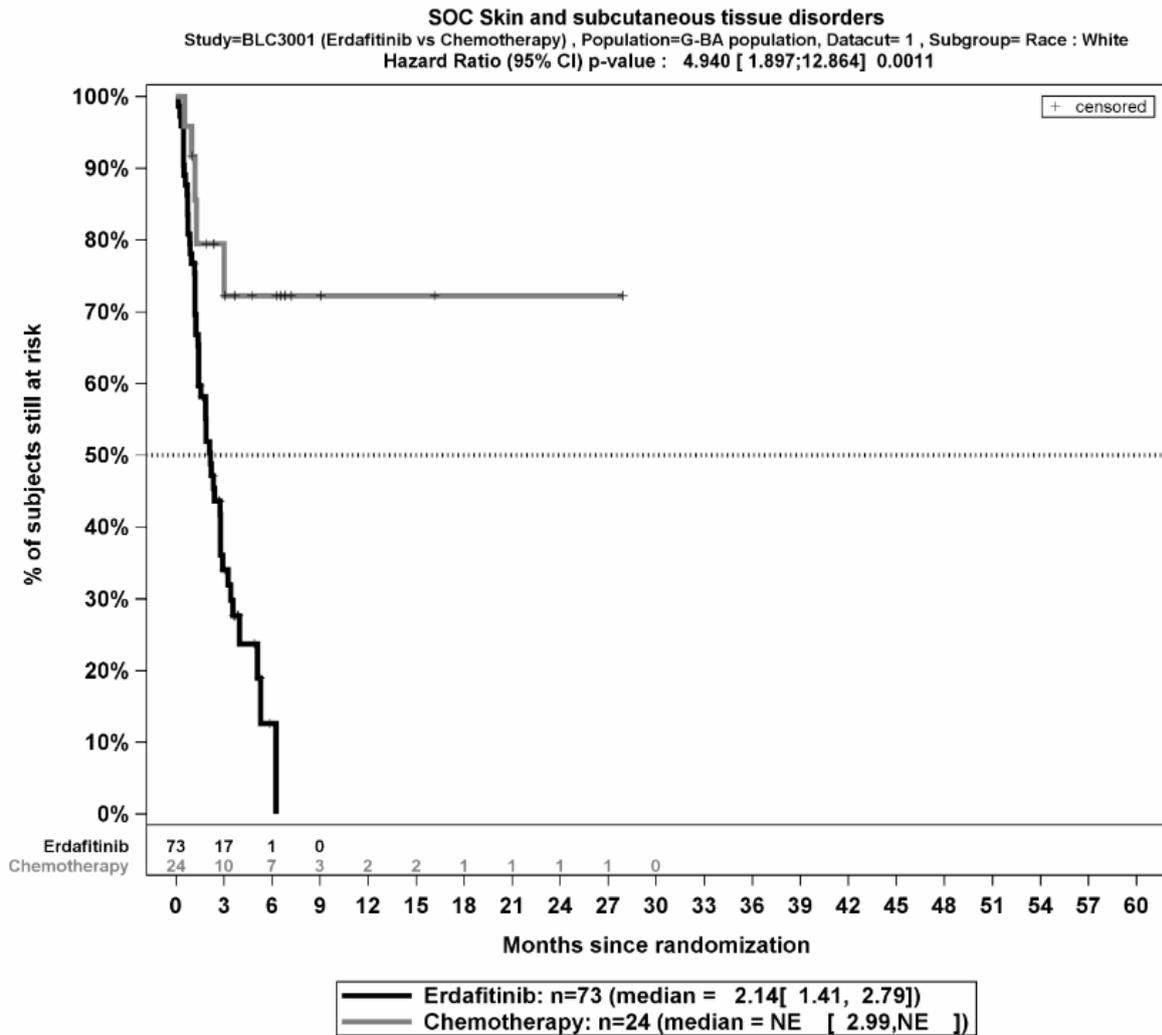


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC – Jegliche UE)*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *Weiß*, für die Studie THOR

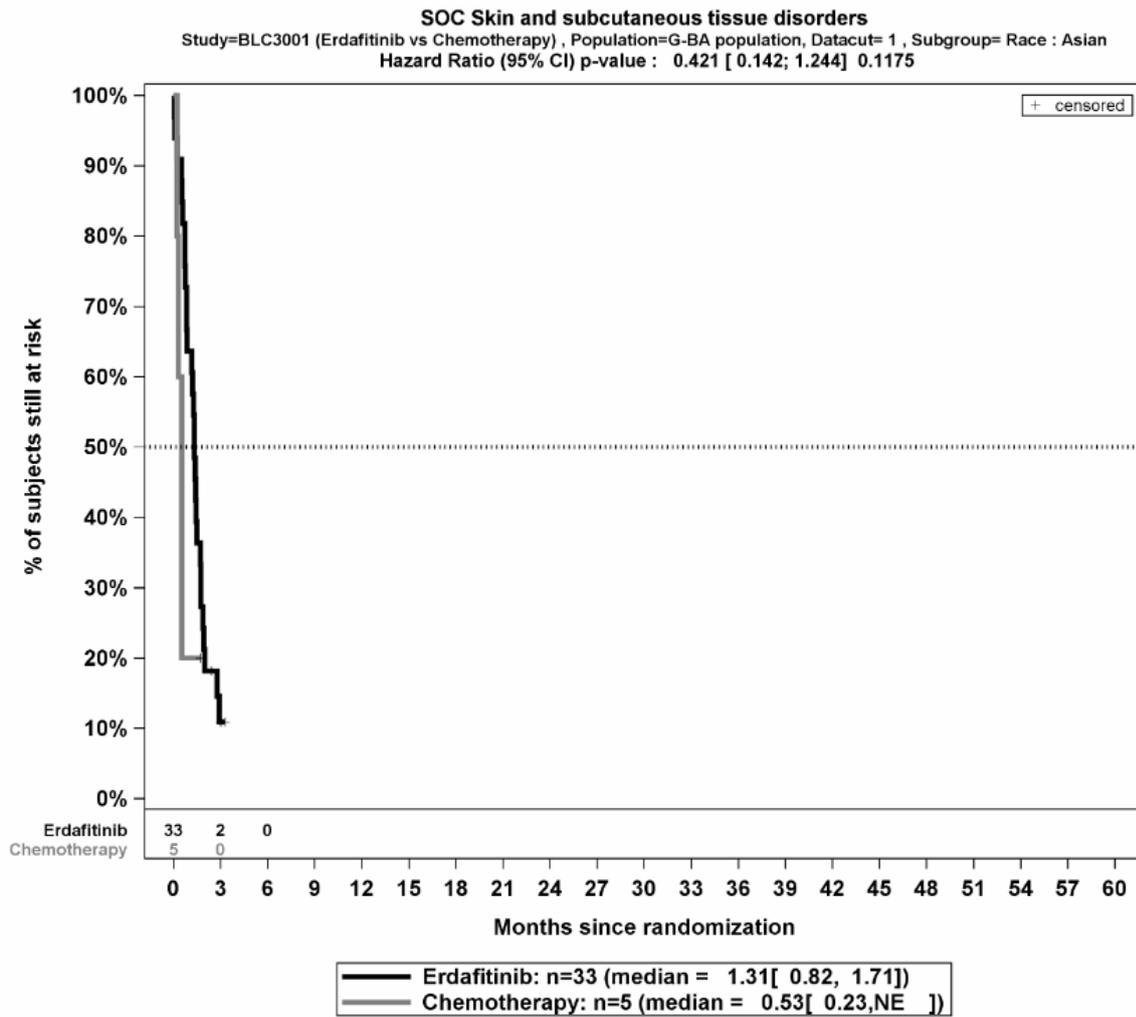


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC – Jegliche UE)*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *Asiatisch*, für die Studie THOR

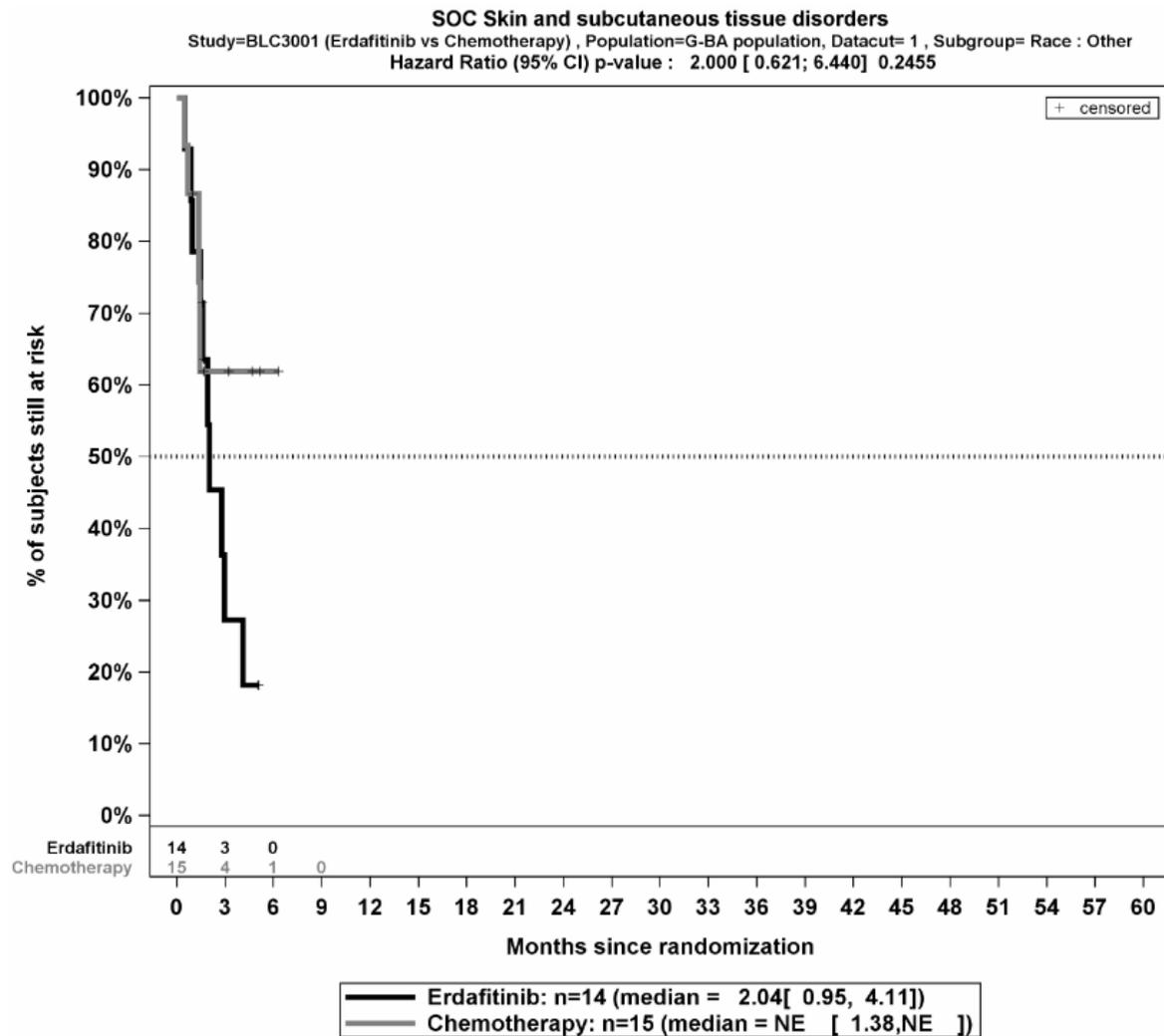


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC – Jegliche UE)*, Subgruppe *Abstammung*, Kategorie *Andere*, für die Studie THOR

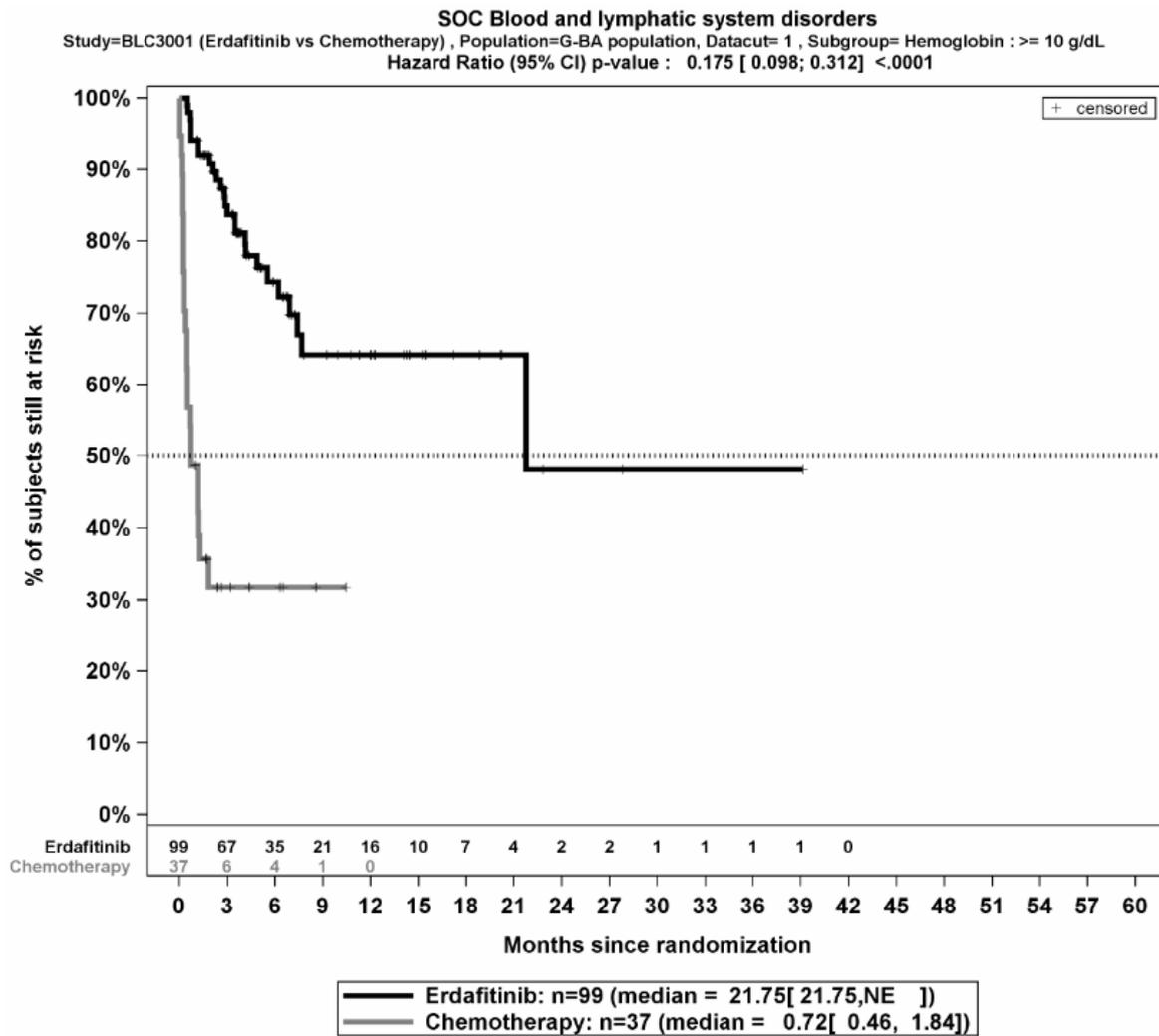


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC – Jegliche UE)*, Subgruppe *Hämoglobinspiegel, Kategorie ≥ 10 g/dl*, für die Studie THOR

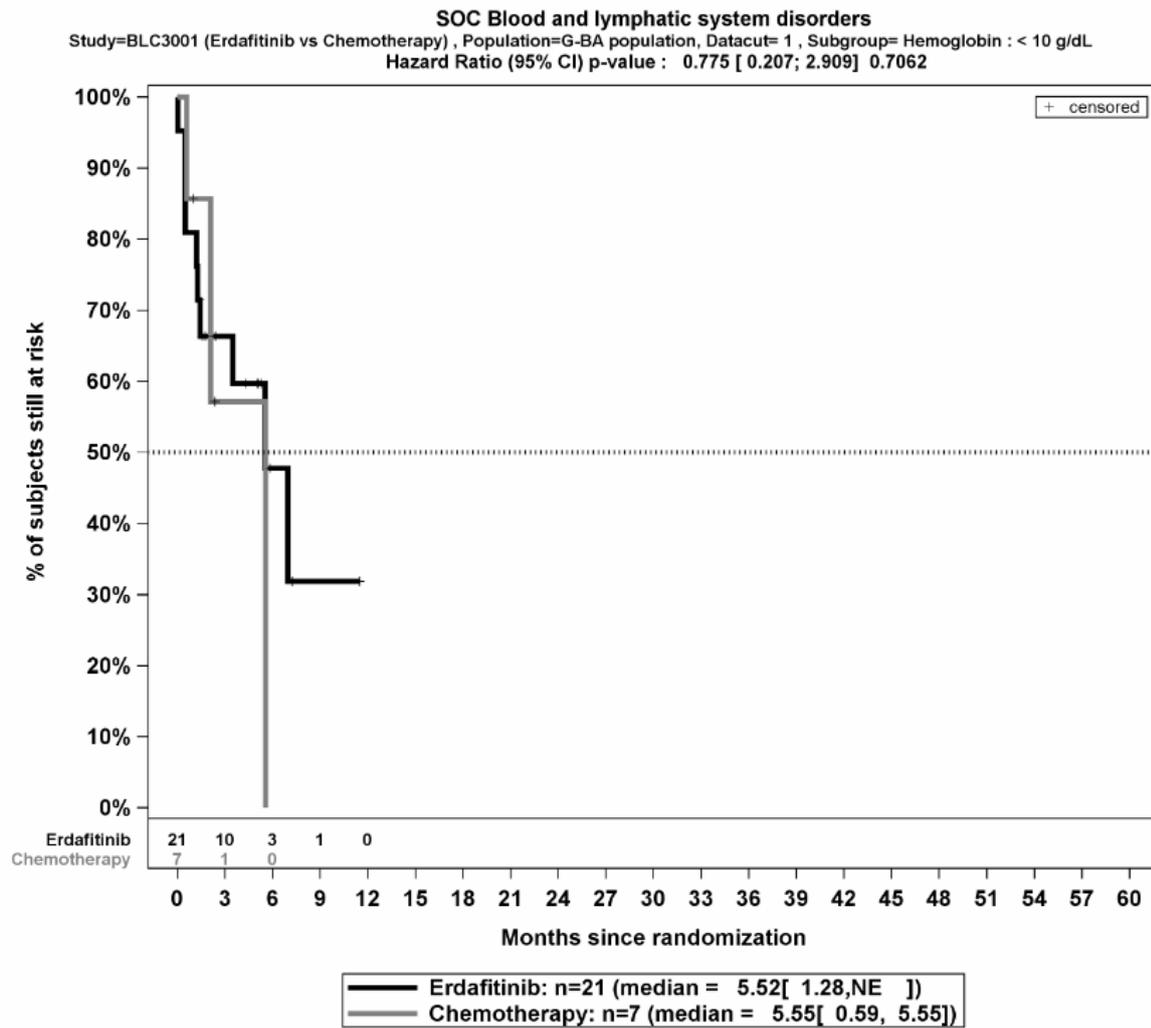


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC – Jegliche UE)*, Subgruppe: *Hämoglobinspiegel*, Kategorie < 10 g/dl, für die Studie THOR

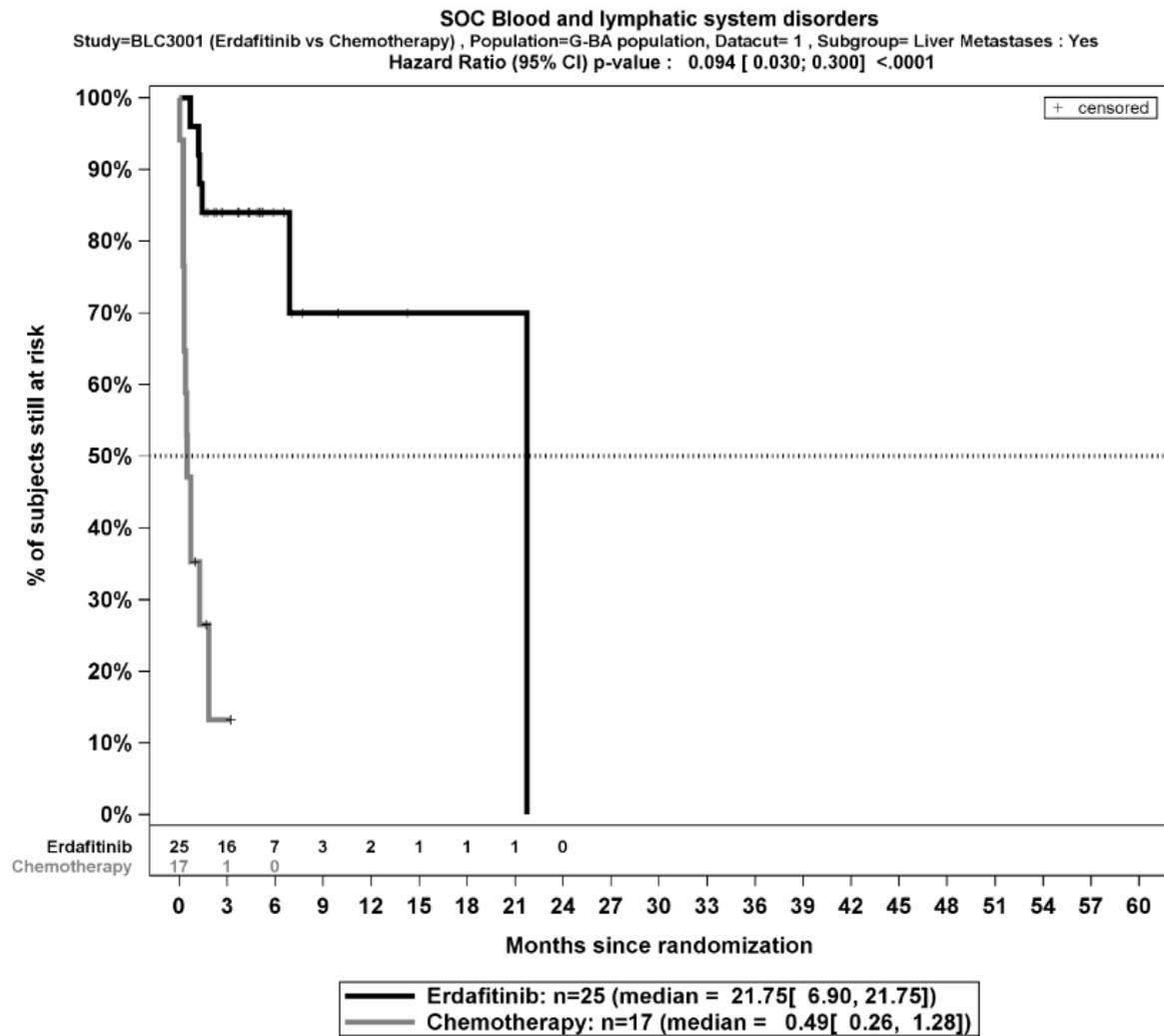


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC – Jegliche UE)*, Subgruppe: *Lebermetastasen*, Kategorie *Ja*, für die Studie THOR

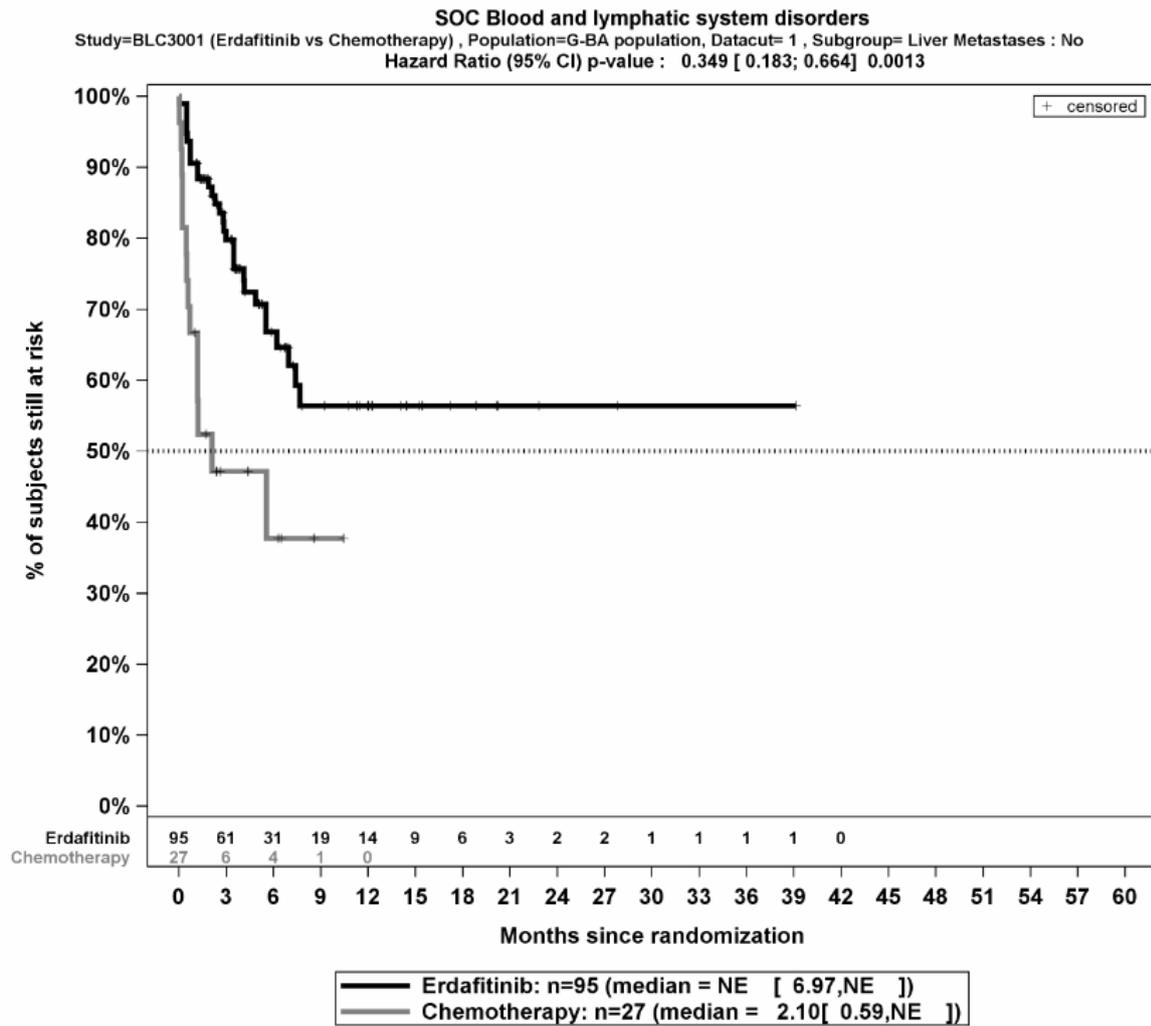


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC – Jegliche UE)*, Subgruppe: *Lebermetastasen*, Kategorie *Nein*, für die Studie THOR

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

Tabelle 4-80: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE ≥ 3))* – *signifikante SOC* aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/120 (8,3%)	NA [NA; NA]	17/44 (38,6%)	NA [2,79; NA]	0,14 [0,05; 0,37] p<0,0001	0,22 [0,11; 0,46] p<0,0001	-30,20% [-45,70%; -14,70%] p=0,0001	0,13 [0,06; 0,32] p<0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,0054								
< 10 g/dl	6/21 (28,6%)	8,80 [5,52; NA]	1/7 (14,3%)	NA [0,59; NA]	2,40 [0,24; 24,40] p=0,4579	2,00 [0,29; 13,87] p=0,4830	14,30% [-18,00%; 46,60%] p=0,3865	1,58 [0,19; 13,34] p=0,6738
≥ 10 g/dl	4/99 (4,0%)	NA [NA; NA]	16/37 (43,2%)	NA [1,18; NA]	0,06 [0,02; 0,18] p<0,0001	0,09 [0,03; 0,26] p<0,0001	-39,20% [-55,60%; -22,80%] p<0,0001	0,06 [0,02; 0,19] p<0,0001
a: Safety-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell d: berechnet mittels stratifiziertem log-rank Test Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT)* in der Analyse der Subgruppe *Hämoglobinspiegel* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0054. In der Kategorie *< 10 g/dl* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,58 [0,19; 13,34]; p=0,6738). In der Kategorie *≥ 10 g/dl* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,06 [0,02; 0,19]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

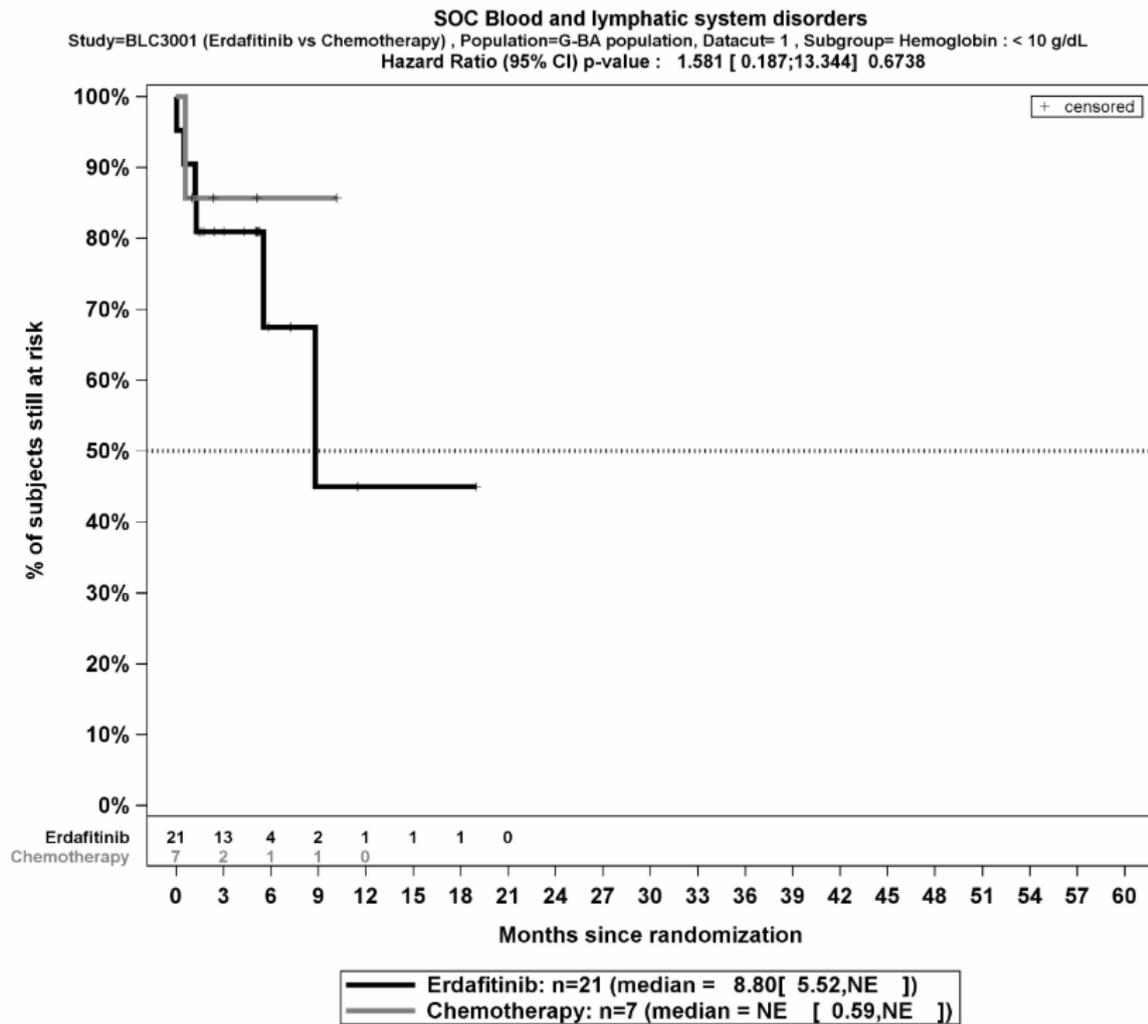


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC – Schwere UE (CTCAE ≥ 3))*, Subgruppe: *Hämoglobinspiegel*, Kategorie *< 10 g/dl*, für die Studie THOR

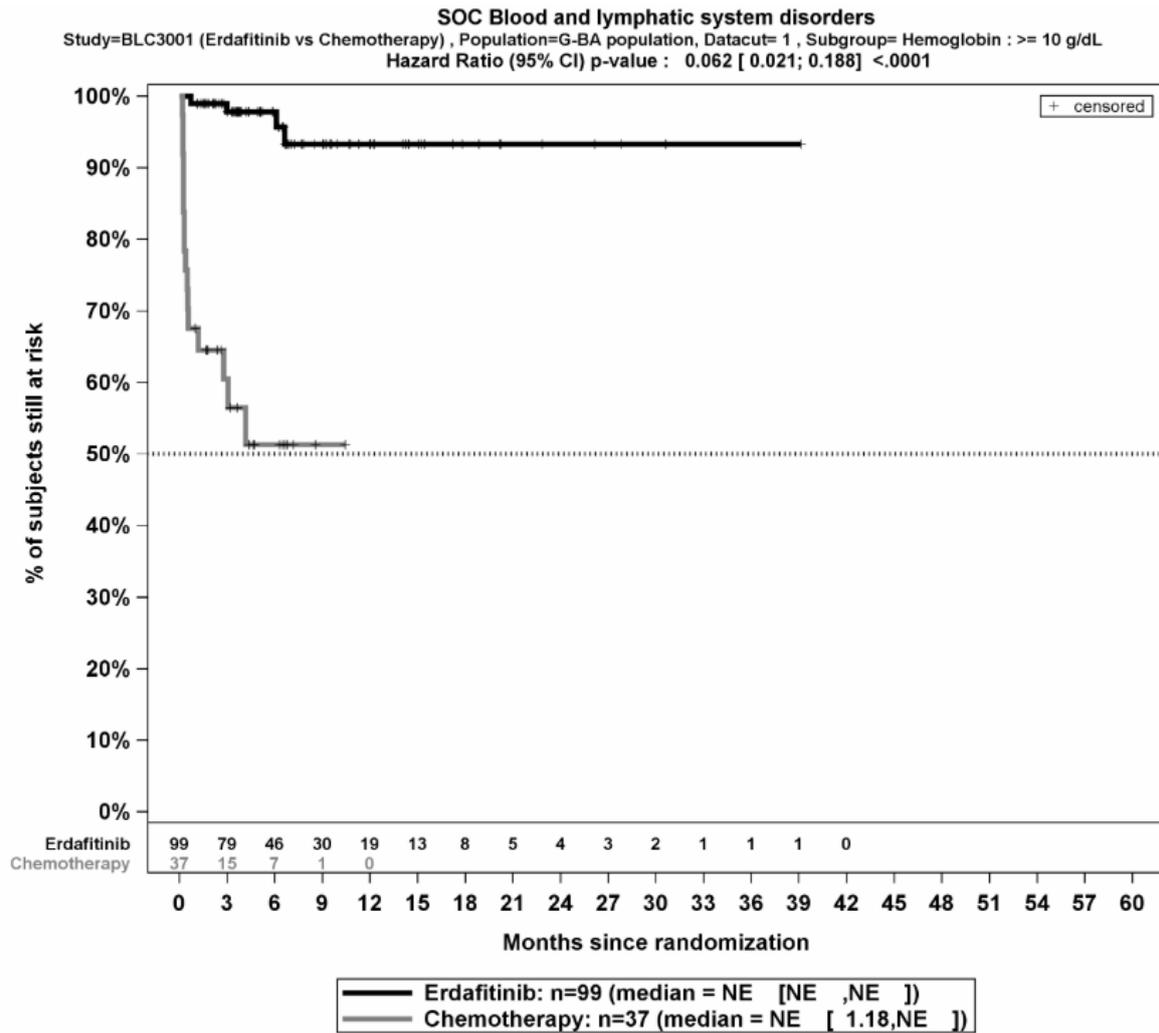


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC – Schwere UE (CTCAE ≥ 3))*, Subgruppe: *Hämoglobinspiegel*, Kategorie ≥ 10 g/dl, für die Studie THOR

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

Tabelle 4-81: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)* – *signifikante SOC* aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC – Schwerwiegende UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	19/120 (15,8%)	20,57 [16,00; NA]	11/44 (25,0%)	NA [4,80; NA]	0,49 [0,20; 1,21] p=0,1238	0,57 [0,29; 1,15] p=0,1156	-10,90% [-25,50%; 3,80%] p=0,1462	0,36 [0,16; 0,84] p=0,0173
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC – Schwerwiegende UE), Subgruppe: ECOG-PS, Interaktion: p=0,0228								
0-1	18/110 (16,4%)	20,57 [14,59; NA]	9/41 (22,0%)	NA [9,36; NA]	0,70 [0,28; 1,70] p=0,4270	0,74 [0,36; 1,52] p=0,4208	-5,60% [-20,00%; 8,80%] p=0,4480	0,53 [0,24; 1,18] p=0,1209
2	1/10 (10,0%)	NA [3,02; NA]	2/3 (66,7%)	0,95 [0,16; NA]	0,06 [0,00; 1,32] p=0,0496	0,15 [0,02; 1,14] p=0,0662	-56,70% [-100,00%; -0,20%] p=0,0104	NA [NA; NA] p=0,9980
a: Safety-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell d: berechnet mittels stratifiziertem log-rank Test Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Schwerwiegende UE nach SOC und PT)* in der Analyse der Subgruppe *ECOG Performance Status* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0228. In der Kategorie *0-1* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,53 [0,24; 1,18]; p=0,1209). In der Kategorie *2* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=NA [NA; NA]; p=0,9980).

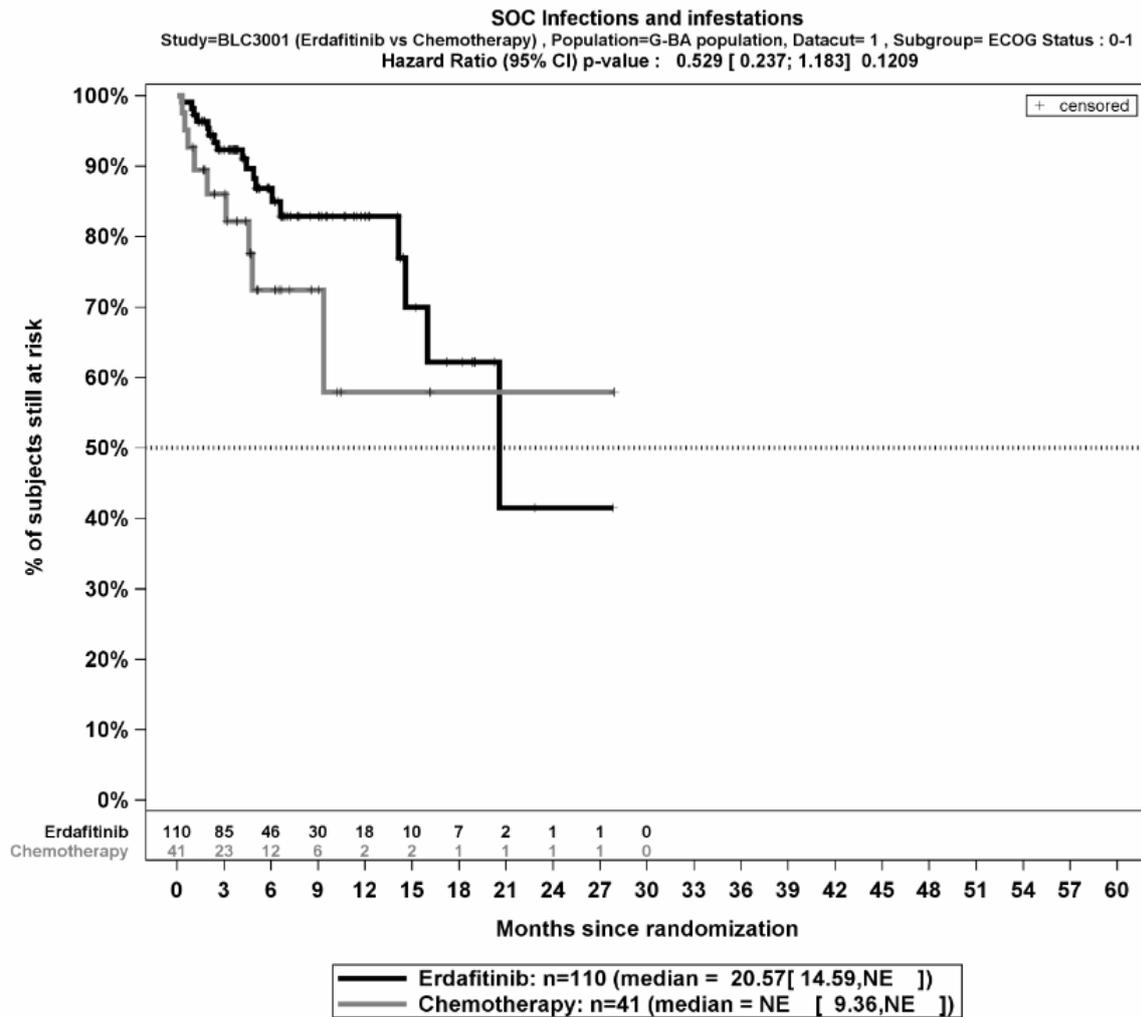


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC – Schwerwiegende UE)*, Subgruppe: *ECOG-PS*, Kategorie *0-1*, für die Studie THOR

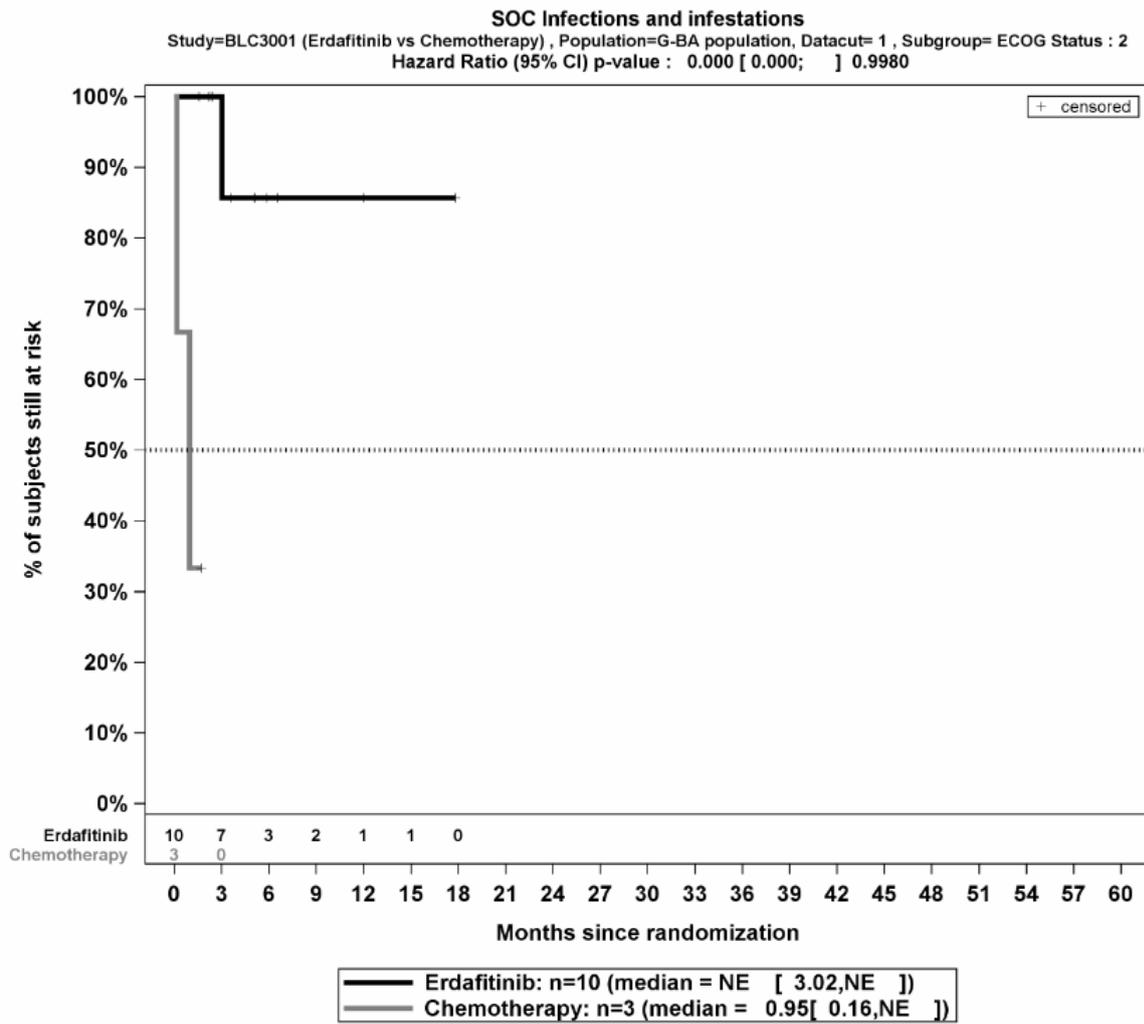


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC – Schwerwiegende UE)*, Subgruppe: *ECOG-PS*, Kategorie 2, für die Studie THOR

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

4.3.1.3.2.6.3 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse Signifikante PTTabelle 4-82: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Jegliche UE – signifikante PT* aus der Studie THOR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Asthenie (PT – Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	17/120 (14,2%)	NA [NA; NA]	16/44 (36,4%)	NA [2,10; NA]	0,38 [0,17; 0,86] p=0,0152	0,49 [0,27; 0,87] p=0,0148	-18,50% [-34,80%; -2,20%] p=0,0257	0,33 [0,16; 0,68] p=0,0026
Asthenie (PT – Jegliche UE), Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,0497								
< 65 Jahre	10/49 (20,4%)	NA [17,28; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,64; NA]	1,03 [0,19; 5,60] p=0,9769	1,02 [0,26; 3,96] p=0,9767	0,40% [-26,80%; 27,60%] p=0,9766	0,76 [0,16; 3,56] p=0,7324
≥ 65 Jahre	7/71 (9,9%)	NA [NA; NA]	14/34 (41,2%)	3,55 [0,82; NA]	0,16 [0,06; 0,44] p=0,0002	0,24 [0,11; 0,54] p=0,0005	-31,30% [-49,30%; -13,40%] p=0,0006	0,15 [0,06; 0,39] p<0,0001
Anämie (PT – Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	30/120 (25,0%)	21,75 [21,75; NA]	17/44 (38,6%)	2,10 [1,18; NA]	0,52 [0,24; 1,14] p=0,1048	0,65 [0,39; 1,08] p=0,0968	-13,50% [-30,30%; 3,20%] p=0,1127	0,29 [0,15; 0,56] p=0,0002

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Anämie (PT – Jegliche UE), Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,0299								
Nein	25/95 (26,3%)	NA [7,69; NA]	8/27 (29,6%)	NA [1,18; NA]	0,85 [0,33; 2,18] p=0,7334	0,89 [0,45; 1,74] p=0,7293	-3,30% [-22,70%; 16,10%] p=0,7373	0,54 [0,24; 1,21] p=0,1329
Ja	5/25 (20,0%)	21,75 [6,90; 21,75]	9/17 (52,9%)	1,28 [0,72; NA]	0,22 [0,06; 0,87] p=0,0281	0,38 [0,15; 0,93] p=0,0346	-32,90% [-61,40%; -4,50%] p=0,0232	0,09 [0,02; 0,34] p=0,0004
a: Safety-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Asthenie (PT – Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *Alterskategorie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0497. In der Kategorie *< 65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,16; 3,56]; p=0,7324). In der Kategorie *≥ 65 Jahre* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,15 [0,06; 0,39]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Anämie (PT – Jegliche UE)* in der Analyse der Subgruppe *Lebermetastasen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0299. In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,54 [0,24; 1,21]; p=0,1329). In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,09 [0,02; 0,34]; p=0,0004). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

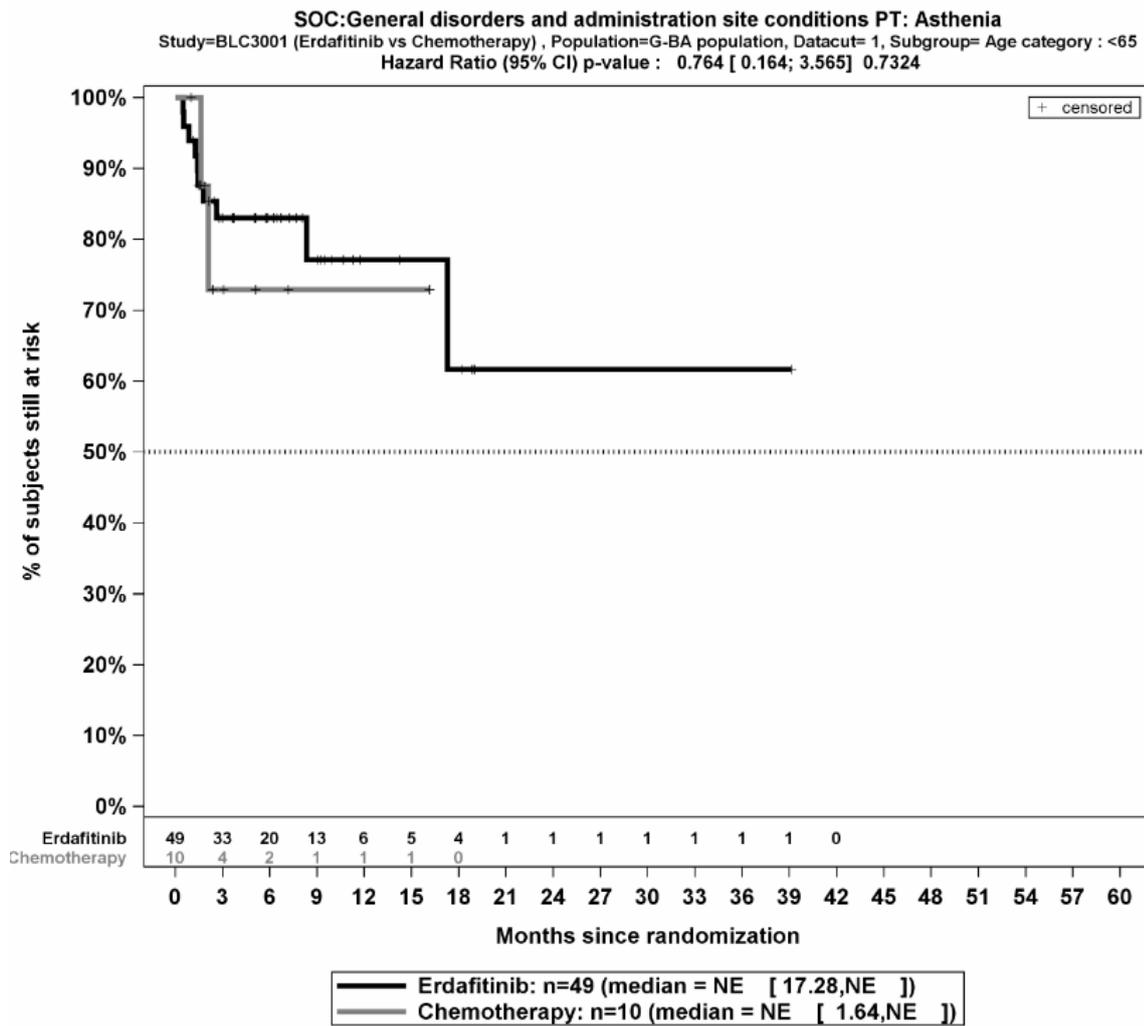


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Asthenie* (PT – Jegliche UE, Subgruppe: *Alter*, Kategorie < 65 Jahre, für die Studie THOR

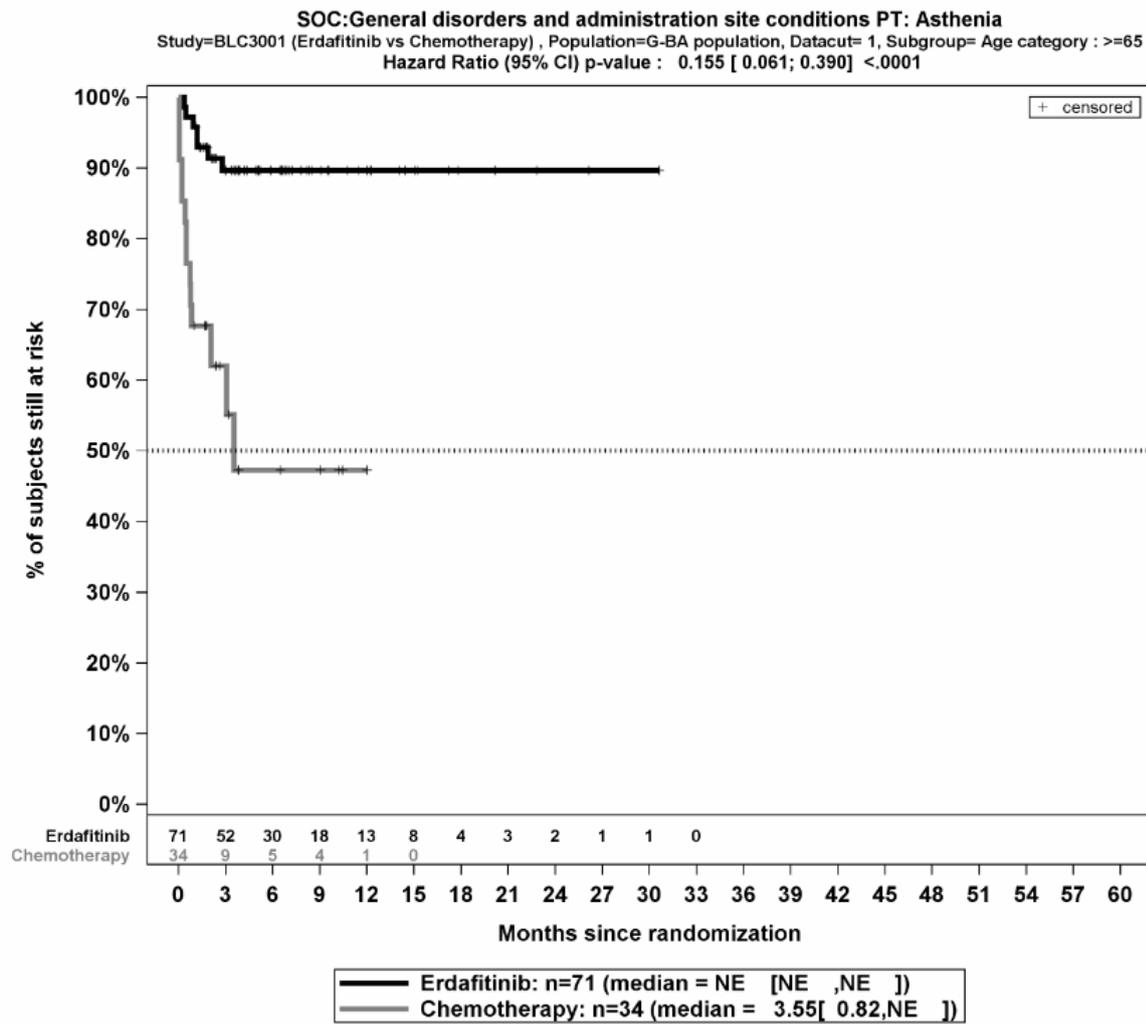


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Asthenie (PT – Jegliche UE)*, Subgruppe: *Alter, Kategorie ≥ 65 Jahre*, für die Studie THOR

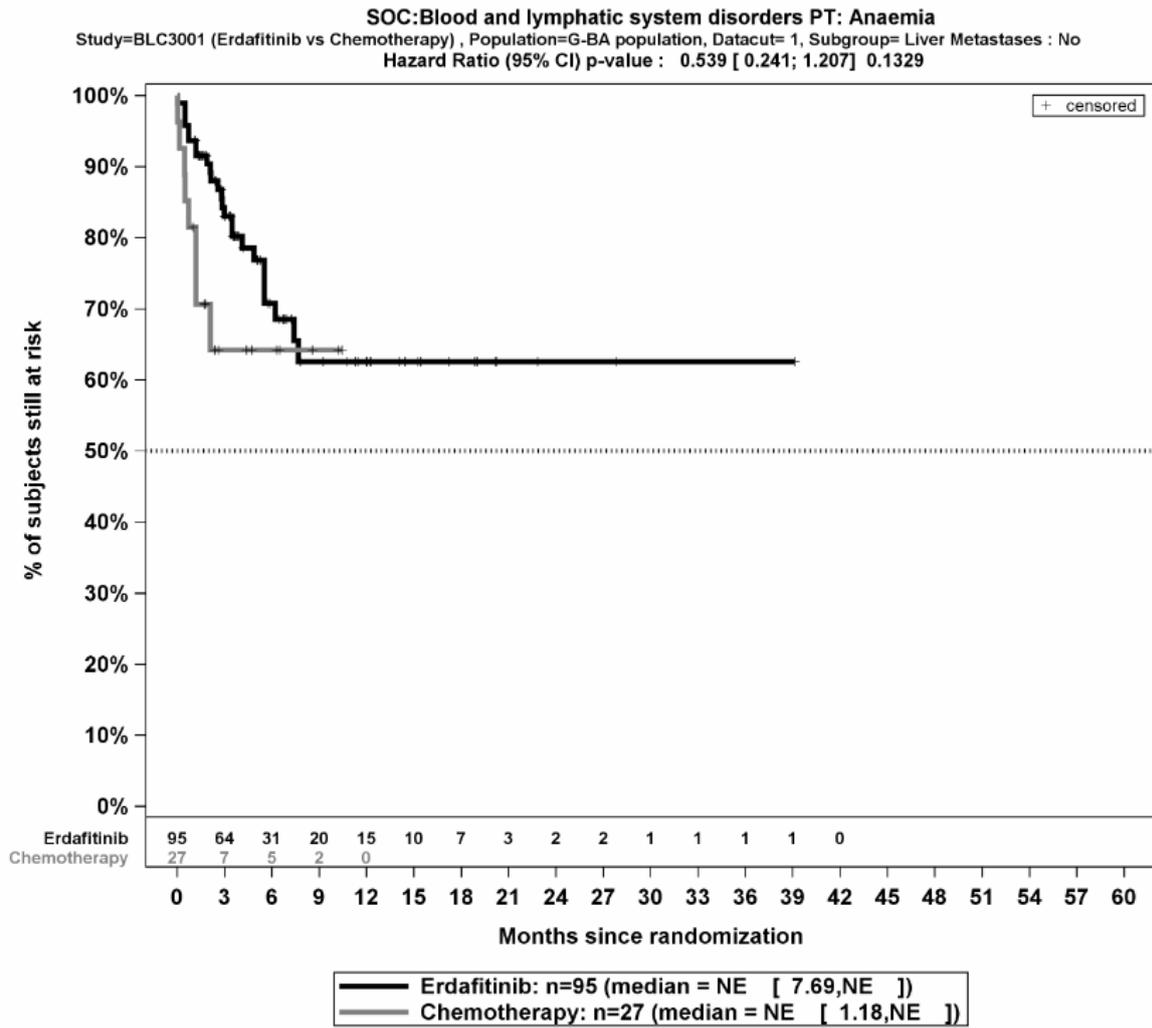


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Anämie (PT – Jegliche UE)*, Subgruppe: *Lebermetastasen*, Kategorie *Nein*, für die Studie THOR

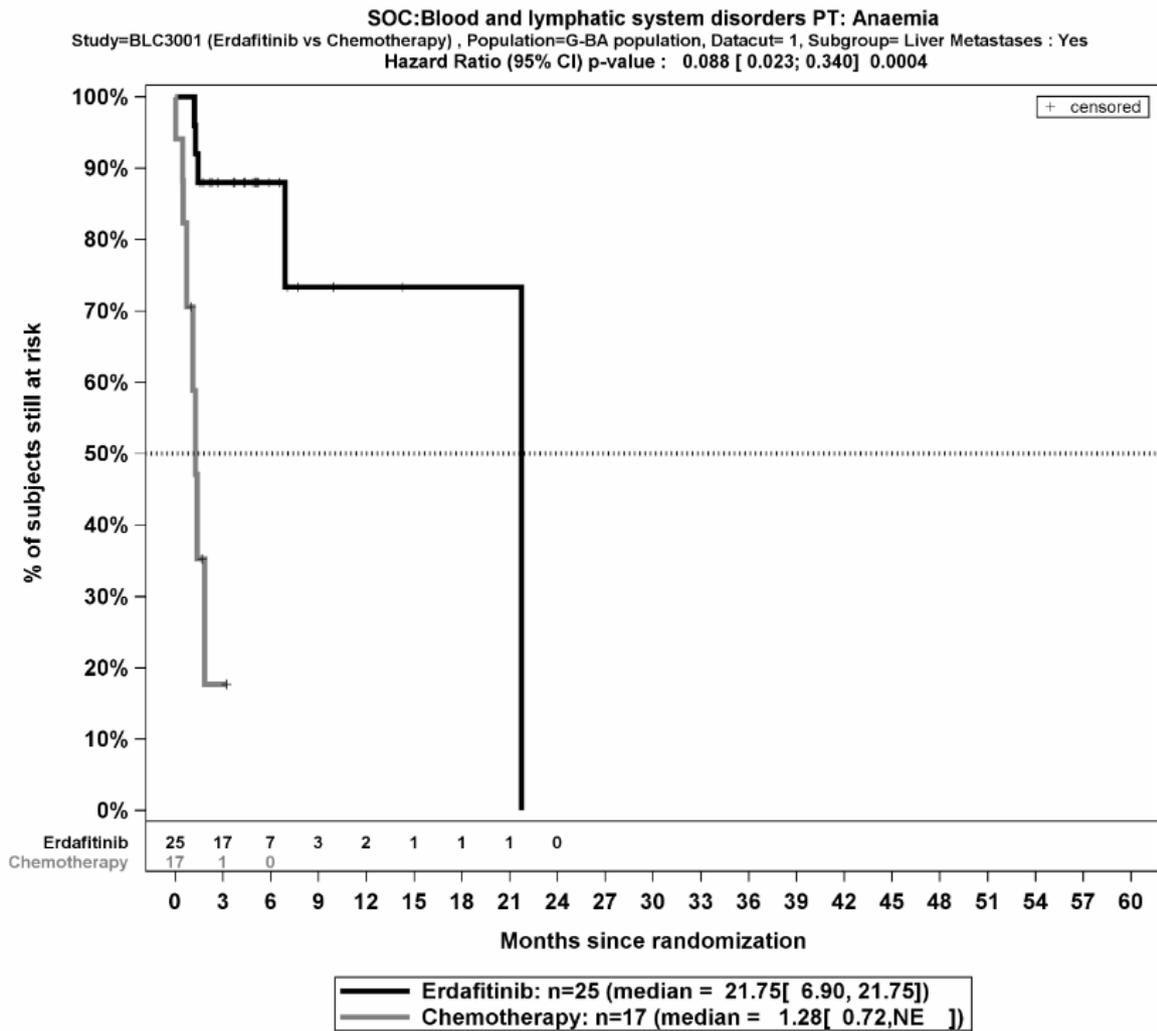


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Asthenie* (PT – Jegliche UE), Subgruppe: *Lebermetastasen*, Kategorie *Ja*, für die Studie THOR

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-83: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

THOR (42756493BLC3001, NCT03390504)
A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared With Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects With Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations (THOR)
Studiendokumente
Studienprotokoll (40-46)
Statistischer Analyseplan (20, 47, 48)
Studienbericht (Datenschnitt: 15. Januar 2023 und 15. April 2024) (36, 39)
Janssen Zusatzanalysen (2)
Publikationen
Loriot et al. 2023 (32)
Matsubara et al. 2024 (31)
Studienregistereinträge
ClinicalTrials.gov NCT03390504 (33)
EU-CTR EudraCT 2017-002932-18 (34)
CTIS EU trial number 2023-510296-56-00 (35)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-85: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-88: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die mit dem vorliegenden Dossier eingereichten Nachweise zur Ableitung eines Zusatznutzens von Erdafitinib für die Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablem oder metastasierten Urothelkarzinom, die bestimmte genetische Veränderungen des FGFR3 aufweisen und die mindestens eine vorherige Therapielinie mit einem PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben, umfassen die randomisierte, aktivkontrollierte offene Phase-III-Studie THOR. Die Studie THOR weist die Evidenzstufe 1b auf und untersucht Wirksamkeit und Verträglichkeit von Erdafitinib im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der patientenrelevanten Endpunkte *Gesamtüberleben*, *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* sowie *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der patientenrelevanten Endpunkte *EQ-5D VAS*, *FACT-BI*, *PGI-S* und *jegliche unerwünschte Ereignisse* wird als hoch eingestuft. In der Gesamtschau ist die Aussagekraft der Studie THOR als hoch anzusehen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Der Zusatznutzen von Erdafitinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die bestimmte genetische Veränderungen des FGFR3 aufweisen und die mindestens eine vorherige Therapielinie mit einem PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben, wird basierend auf den Ergebnissen der Studie THOR abgeleitet.

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens werden in den jeweiligen Kategorien bewertet. Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene. Sofern auf Endpunktebene keine wesentlichen limitierenden Faktoren bestehen, ergibt sich unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der Studie THOR und des als niedrig bewerteten Verzerrungspotenzials auf Studienebene eine hohe Ergebnissicherheit für den Vergleich von Erdafitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergibt sich, dass maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden können.

4.4.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom befinden sich in einer palliativen Therapiesituation mit schlechter Überlebensprognose. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens stellt daher eines der zentralen Therapieziele dar.

In der Studie THOR zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Endpunkt *Gesamtüberleben* zugunsten der Behandlung mit Erdafitinib im Vergleich zu Chemotherapie. Das Risiko zu versterben ist unter Erdafitinib um 37% reduziert (HR=0,63 [0,40; 0,98]; p=0,0389). Die mediane Überlebenszeit unter Erdafitinib beträgt 11,57 Monate im Vergleich zu 7,72 Monaten unter Chemotherapie. Dies entspricht einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit unter Chemotherapie von ca. 49,2%. und bedeutet damit einen deutlichen Gewinn an Überlebenszeit für Patienten in dieser späten palliativen Situation.

Basierend auf den Ergebnissen der Studie THOR ergibt sich für Erdafitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Nutzenkategorie Mortalität ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.2.2 Morbidität

EQ-5D VAS

Die VAS des patientenberichteten generischen Fragebogens EQ-5D ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren.

In der Studie THOR zeigt sich im Endpunkt *EQ-5D VAS* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Erdafitinib und Chemotherapie.

PGI-S

Der PGI-S ist als patientenberichteter generischer Fragebogen geeignet, um den Schweregrad von Erkrankungssymptomen abzubilden.

In der Studie THOR zeigt sich im Endpunkt *PGI-S* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Erdafitinib und Chemotherapie.

Basierend auf den Ergebnissen der Studie THOR ist für Erdafitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Nutzenkategorie Morbidität ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-BI

Beim FACT-BI handelt es sich um ein multidimensionales, patientenberichtetes Instrument zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität. Der Fragebogen setzt sich aus einem generischen Teil (FACT-G) mit 4 Subskalen zum physischen Wohlbefinden, soziales/familienbezogenen Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden sowie funktionellem Wohlbefinden und einem krankheitsspezifischen Teil mit einer Subskala zu Blasenkarzinom-spezifischen Symptome zusammen. Die 3 Subskalen physisches und funktionelles Wohlbefinden und Blasenkarzinom-spezifische Symptome werden weiterhin in einem eigenen Summenscore (TOI) ausgewertet.

In der Studie THOR zeigt sich im Gesamtscore des Fragebogens FACT-BI ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Erdafitinib im Vergleich zu Chemotherapie. Das Risiko eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über alle betrachteten Dimensionen zu erleiden ist unter Erdafitinib um 53% reduziert (HR=0,47 [0,24; 0,93]; p=0,0310). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung ist unter Erdafitinib nicht erreicht im Vergleich zu 4,90 Monaten unter Chemotherapie. Der statistisch signifikante Vorteil von Erdafitinib in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bestätigt sich auch bei Betrachtung des generischen Teils des Fragebogens (FACT-G, HR=0,36 [0,19; 0,69]; p=0,0018) sowie der separaten Betrachtung des physischen und funktionellen Wohlbefindens

in Kombination mit Blasenkarzinom-spezifischen Symptomen (TOI, HR=0,53 [0,29; 0,99]; p=0,0462).

Durch die fehlende Verblindung und die beobachteten Rücklaufquoten ist die Aussagekraft des Endpunktes *FACT-BI* beeinträchtigt und es kann maximal ein Anhaltspunkt abgeleitet werden. Zudem ist das Ausmaß des Therapieeffektes aufgrund der bestehenden Unsicherheiten nicht quantifizierbar.

Basierend auf den Ergebnissen der Studie THOR ergibt sich für Erdafitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

4.4.2.4 Verträglichkeit

Gesamtraten der Verträglichkeit

In der Studie THOR zeigt sich für die Gesamtraten der Verträglichkeit unter Erdafitinib im Vergleich zu Chemotherapie ein statistisch signifikantes, stark vermindertes Auftreten von jeglichen, schweren (CTCAE-Grad ≥ 3 , HR=0,64 [0,44; 0,94]; p=0,0241) sowie von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (HR=0,31 [0,18; 0,53]; p<0,0001). Auch jegliche unerwünschten Ereignisse (HR=0,64 [0,44; 0,94]; p=0,0241) und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (HR=0,52 [0,22; 1,24]; p=0,1382), werden unter einer Therapie mit Erdafitinib im Vergleich zur Chemotherapie signifikant bzw. numerisch seltener beobachtet.

Damit zeigt sich in allen Gesamtraten zur Verträglichkeit eine bessere Verträglichkeit unter Erdafitinib im Vergleich zur Chemotherapie.

Weitere Betrachtung der unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT

Bei Betrachtung der unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT zeigt sich für eine Therapie mit Erdafitinib im Vergleich zu Chemotherapie Nachteile in einzelnen spezifischen SOC und PT. So zeigt sich unter Erdafitinib im Vergleich zu Chemotherapie ein gehäuftes Auftreten von schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) unerwünschten Ereignissen innerhalb der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* (RD=22,1% [13,9%; 30,4%]; p<0,0001) maßgeblich basierend auf den Effekten in den PT *Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom* und *Onycholyse*. Ein weiterer Nachteil in schweren unerwünschten Ereignissen zeigt sich im PT *Hyperphosphatämie* (RD=4% [0,1%, 7,9%]; p=0,0459).

Diese Nebenwirkungen sind spezifische Nebenwirkungen der FGFR-Inhibition und durch die langjährige klinische Erprobung des Wirkstoffes und durch die Erfahrungen im Härtefallprogramm bekannt. Beim Auftreten dieser Nebenwirkungen ist eine Dosisreduktion bzw. Unterbrechung der Therapie möglich. Präventiv wird unter einer Therapie mit Erdafitinib der Serumphosphat Spiegel regelmäßig überprüft um ggf. durch Dosismodifikationen und die Einnahme von Phosphatbindern zu intervenieren. Die Haut und Nägel bedürfen zusätzlich unterstützender Pflege während einer Therapie mit Erdafitinib.

Auf Ebene der SOC und PT zeigen sich gleichzeitig auch deutliche Vorteile für Erdafitinib im Vergleich zur Chemotherapie. So zeigt sich innerhalb der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* unter Erdafitinib im Vergleich zu Chemotherapie ein stark vermindertes Auftreten von schweren (CTCAE-Grad ≥ 3 , HR=0,26 [0,12; 0,55]; p=0,0004) und von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (HR=0,36 [0,16; 0,84]; p=0,0173). Auch innerhalb der SOC *Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems* zeigt sich ein erheblicher Vorteil für Erdafitinib im Vergleich zur Chemotherapie bei den schweren (CTCAE-Grad ≥ 3 , HR=0,13 [0,06; 0,32]; p<0,0001) und den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (HR=0,06 [0,01; 0,30]; p=0,0007).

Weitere erhebliche Vorteile in der Verträglichkeit von Erdafitinib im Vergleich zur Chemotherapie zeigen sich durch stark vermindertes Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) innerhalb der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* (HR=0,24 [0,09; 0,69]; p=0,0074) und der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* (HR=0,13 [0,02; 0,91]; p=0,0393) sowie des PT *Neutropenie* (RD=-18% [-29,5%; 6,5%]; p=0,0021).

Bei diesen schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen handelt es sich um bekannte und typische Nebenwirkungen zytotoxischer Therapien, bei denen es mitunter zu fatalen Verläufen kommen kann. Diese potenziell tödlichen Nebenwirkungen kontraindizieren eine Folgetherapie mit anderen Zytostatika und stellen insbesondere eine Gefahr dar, wenn der Patient bereits aus der vorigen Therapielinie durch chemotherapeutische Nebenwirkungen belastet ist. Zudem ist eine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion bei den klassischen Chemotherapeutika aufgrund der einmaligen Verabreichung pro Behandlungszyklus in der Praxis nur zeitverzögert umsetzbar.

Der hier gezeigte Unterschied im Sicherheitsprofil von Erdafitinib im Vergleich zu Chemotherapie lässt sich darauf zurückführen, dass es im Gegensatz zur systemischen Chemotherapie unter einer oralen zielgerichteten Therapie mit Erdafitinib zu keiner ausgeprägten Knochenmarksuppression kommt. Für Ärzte und Patienten ist es daher auch aufgrund der verschiedenen Nebenwirkungsspektren absolut kritisch eine Auswahl an Arzneimitteln mit unterschiedlichen Wirkstrategien für eine patientenindividuelle Entscheidung zur Verfügung zu haben.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bei Betrachtung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigen sich die bekannten und in der Analyse der Verträglichkeit auf SOC und PT-Ebene bereits beschriebenen Nachteile für Erdafitinib bei Augen-, Haut und Nageltoxizitäten, Mundtrockenheit und Hyperphosphatämie. Wie beschrieben, handelt es sich bei diesen um charakteristische Nebenwirkungen der FGFR-Inhibition.

Insbesondere eine Aufklärung über das Potenzial für okuläre Toxizitäten zusammen mit einer ophthalmologischen Grunduntersuchung (Visus, Funduskopie, OCT) wird daher vor Beginn einer Behandlung mit FGFR-Inhibitoren für alle Patienten empfohlen. Weiterhin sollten in den ersten Monaten monatliche Kontrollen durchgeführt werden. Okuläre Toxizitäten können dann

durch Dosismodifikation aktiv behandelt werden, mit dem Ziel, die Therapietreue und damit den Nutzen der Therapie zu erhalten. Obwohl einige schwerwiegende okuläre Toxizitäten einen Abbruch der FGFR-Inhibitor-Behandlung erfordern (z. B. eine Abhebung des retinalen Pigmentepithels (retinal pigment epithelial detachment, RPED) Grad 4), können andere (z. B. subretinale Flüssigkeitsansammlung) in der Regel durch eine Dosisunterbrechung oder -reduktion behoben werden. Präventiv gibt es zudem die Möglichkeit bei einem zu stark erhöhten Serumphosphat Spiegel ggf. durch die zusätzliche Einnahme von Phosphatbindern die Therapie proaktiv zu kontrollieren. Entsprechend sollte der Patient auch bzgl. der möglichen Haut und Nageltoxizität aufgeklärt werden, sodass auch hier präventiv und bei Bedarf sehr frühzeitig proaktiv entgegengewirkt werden kann.

Daten aus der Studie THOR zeigen jedoch, dass diese charakteristischen Nebenwirkungen der FGFR-Inhibition, nur in den wenigsten Fällen zu schweren Einschränkungen für die Patienten führt. Beispielsweise führte eine Augentoxizität lediglich in 2 Fällen zum Therapieabbruch, Haut und Nagelveränderungen lediglich in 4 bzw. in 1 Fall.

Fazit zur Nutzenkategorie Verträglichkeit

Insgesamt zeigt Erdafitinib eine verbessertes Sicherheitsprofil. Dies ist besonders im Vergleich der Gesamtraten der Verträglichkeit erkennbar und dabei insbesondere durch die erhebliche Reduktion von schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen klinisch und patienten-relevant. Für schwere Nebenwirkungen zeigen sich die Vorteile für Erdafitinib innerhalb der SOCs *Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*. Nachteile für Erdafitinib zeigen sich in den spezifischen Nebenwirkungen der FGFR-Inhibition, welche in den AESI zur Augen-, Haut- und Nageltoxizität gesondert ausgewertet wurden und sich z.B. im *PT Hyperphosphatämie* sowie innerhalb der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, maßgeblich basierend auf den Effekten in den *PT Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom* und *Onycholyse*, widerspiegeln.

Insgesamt überwiegen im Hinblick auf die Verträglichkeit von Erdafitinib die Vorteile die Nachteile deutlich. Somit ergibt sich basierend auf den Ergebnissen der Studie THOR für Erdafitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Nutzenkategorie Verträglichkeit ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.2.5 Subgruppenanalysen

Statistisch signifikante Interaktionen treten bei verschiedenen Endpunkten vereinzelt auf. Es ist kein eindeutiges Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, welches auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lässt. Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* zeigt sich in der Subgruppe zur *Lokalisation des Primärtumors* ein quantitativer Unterschied im Therapieeffekt. Patienten mit Tumoren des oberen Harntrakts scheinen verstärkt durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von Erdafitinib im Vergleich zur Chemotherapie zu profitieren. Ein positiver Therapieeffekt von Erdafitinib zeigt

sich jedoch auch für Patienten mit Tumoren des unteren Harntrakts. Interessanterweise scheinen Tumore des oberen Harntrakts vermehrt vom FGFR-Signalweg für das schnelle Tumorstadium abhängig zu sein und gelten zudem als besonders schwierig zu behandeln (49-51). Dieses Ergebnis unterstützt daher die These, dass je stärker der Tumor von aberrant aktivierten FGFR abhängig ist, desto effektiver wirkt Erdafitinib. Da dies jedoch als eine singuläre quantitative Interaktion erscheint und keine Interaktion für das Merkmal *Tumorklassifikation* für die anderen Vorteile in den Kategorien Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erkennbar ist, wird der Zusatznutzen basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

4.4.2.6 Gesamtschau

Mit Erdafitinib steht nun erstmals eine zielgerichtete Therapie für Patienten mit FGFR-Veränderungen im Anwendungsgebiet zur Verfügung. Erdafitinib ist ein hoch selektiver und potenter FGFR-Inhibitor, welcher in der Lage ist, aberrant aufgrund einer Vielzahl an genetischen Ursachen wie Genamplifikationen, Überexpressionen, Fusionen, alternativen Splicevarianten oder aktivierenden Punktmutationen erhöhte Aktivierung der FGFR Rezeptoren zu unterdrücken (1). Durch eine genetische Testung der Tumorzellen können die Patienten identifiziert werden, deren Tumorstadium höchstwahrscheinlich vom aberrant aktivierten FGFR-Signalweg angetrieben wird. Dieses Tumorstadium kann durch Erdafitinib somit effektiv unterdrückt werden.

Bei einem Vergleich von Erdafitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen sich deutliche Vorteile für Erdafitinib in den Nutzenkategorien Mortalität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. So zeigt sich unter einer Therapie mit Erdafitinib im Vergleich zu Chemotherapie ein um 4 Monate verlängertes Gesamtüberleben. Dies entspricht einem Zugewinn an Lebenszeit um ca. 50% im Vergleich zu Chemotherapie und bedeutet damit wichtige zusätzliche Lebenszeit in einer palliativen Therapiesituation am Lebensende. Dieser Gewinn an Lebenszeit geht zudem mit einem deutlich verbesserten Sicherheitsprofil der Therapie einher. In allen Kategorien der UE-Gesamtraten erlitten die Patienten weniger UE. Insbesondere traten weniger schwere und schwerwiegende UE unter einer Erdafitinibtherapie im Vergleich zu den gängigen Chemotherapien auf.

Die deutlich verbesserte Wirksamkeit kombiniert mit einer stark verbesserten Verträglichkeit, die gezielte neue Wirkstrategie für die spezifische Population der FGFR-positiven Urothelkarzinome und der große medizinische Bedarf in dieser Indikation spiegelt auch die Tatsache wider, dass Erdafitinib bereits vor Zulassung in die uroonkologischen Leitlinien aufgenommen wurde.

Die vorliegende Evidenz der Studie THOR ist die erste klinische Evidenz auf Niveau einer RCT für die spezifische Patientenpopulation mit Urothelkarzinomen, welche Tumorstadiumaberrationen im FGFR3 zeigen. Die Aussagesicherheit der zugrundeliegenden Studie THOR ist als hoch einzustufen.

In der Gesamtschau ergibt sich basierend auf einer deutlichen Verlängerung der Überlebensdauer bei gleichzeitiger relevanter Vermeidung schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Die nachfolgende Tabelle 4-95 fasst die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Erdafitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Endpunktebene für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz der Studie THOR zusammen.

Tabelle 4-95: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Erdafitinib basierend auf der Studie THOR

Ergebnisse zu den patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkten in der Studie THOR
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert, Erdafitinib vs. Chemotherapie, 1. Datenschnitt (15. Januar 2023)
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mortalität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Gesamtüberleben</i>
11,57 vs. 7,72 Monate HR=0,63 [0,40; 0,98]; p=0,0389
Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Kein Beleg für einen Zusatznutzen
<i>EQ-5D VAS</i>
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
<i>PGI-S</i>
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
<i>TUSD-3</i>
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<i>FACT-BI</i>

Ergebnisse zu den patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkten in der Studie THOR
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert, Erdafitinib vs. Chemotherapie, 1. Datenschnitt (15. Januar 2023)
<i>Erstmalige Verschlechterung FACT-BI TOI Score</i> 9,43 vs. 4,20 Monate HR=0,53 [0,29; 0,99]; p=0,0462
<i>Erstmalige Verschlechterung FACT-G Total Score</i> NA vs. 4,17 Monate HR=0,36 [0,19; 0,69]; p=0,0018
<i>Erstmalige Verschlechterung FACT-BI Total Score</i> NA vs. 4,90 Monate HR=0,47 [0,24; 0,93]; p=0,0310
Verträglichkeit Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Jegliche unerwünschten Ereignisse (ergänzend dargestellt)</i>
0,33 vs. 0,13 Monate HR=0,64 [0,44; 0,94]; p=0,0241
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>
3,35 vs. 0,69 Monate HR=0,40 [0,26; 0,60]; p<0,0001
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>
13,41 vs. 1,54 Monate HR=0,31 [0,18; 0,53]; p<0,0001
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</i>
NA vs. NA Monate HR=0,52 [0,22; 1,24]; p=0,1382
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>
<i>Zentrale seröse Retinopathie</i>
<i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> 21 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.
<i>Augentoxizität</i>
<i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i>

Ergebnisse zu den patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkten in der Studie THOR

Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert, Erdafitinib vs. Chemotherapie, 1. Datenschnitt (15. Januar 2023)

10,05 vs. NA Monate

HR=19,09 [2,61; 139,64]; p=0,0037

Ergebnisse zu den patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkten in der Studie THOR
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert, Erdafitinib vs. Chemotherapie, 1. Datenschnitt (15. Januar 2023)
<p><i>Nageltoxizität</i></p> <p><i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> 2,79 vs. NA Monate HR=20,85 [4,97; 87,43]; p<0,0001</p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 14 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.</p>
<p><i>Mundtrockenheit</i></p> <p><i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR=7,87 [1,89; 32,76]; p=0,0046</p>
<p><i>Hauttoxizität</i></p> <p><i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> 3,98 vs. NA Monate HR=4,10 [1,72; 9,78]; p=0,0015</p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 14 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.</p>
<p><i>Hyperphosphatämie</i></p> <p><i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> 96 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.</p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 7 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.</p>
<i>Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</i>
<p><i>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 24 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.</p>

Ergebnisse zu den patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkten in der Studie THOR
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert, Erdafitinib vs. Chemotherapie, 1. Datenschnitt (15. Januar 2023)
<i>PT Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 12 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.
<i>PT Onycholyse</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 7 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.
<i>PT Hyperphosphatämie</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 7 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 20,57 vs. 9,36 Monate HR=0,26 [0,12; 0,55]; p=0,0004 <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> 20,57 vs. NA Monate HR=0,36 [0,16; 0,84]; p=0,0173
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA Monate HR=0,13 [0,06; 0,32]; p<0,0001 <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR=0,06 [0,01; 0,30]; p=0,0007
<i>PT Neutropenie</i> <i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 0 vs.8 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.

Ergebnisse zu den patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkten in der Studie THOR
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert, Erdafitinib vs. Chemotherapie, 1. Datenschnitt (15. Januar 2023)
<i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> NA vs. NA Monate HR=0,24 [0,09; 0,69]; p=0,0074
<i>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 36,47 vs. NA Monate HR=0,13 [0,02; 0,91]; p=0,0393
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions visuelle Analogskala; FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; HR: Hazard Ratio; NA: nicht abschätzbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; TOI: Trial Outcome Index; TUSD-3: Urinary Bladder Cancer Symptoms Score Quelle: (2)

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3, die zuvor mindestens eine Therapielinie mit einem PD-(L)1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben und die nicht für eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet sind oder diese bereits erhalten haben.	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3, die zuvor mindestens eine Therapielinie mit einem PD-(L)1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben und die für eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet sind und diese noch nicht erhalten haben.	Zusatznutzen nicht belegt
Abkürzungen: FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (Fibroblast Growth Factor Receptor-3); PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand)-1	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Perera TPS, Jovcheva E, Mevellec L, Vialard J, De Lange D, Verhulst T, et al. *Discovery and Pharmacological Characterization of JNJ-42756493 (Erdafitinib), a Functionally Selective Small-Molecule FGFR Family Inhibitor*. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(6):1010-20.
2. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysen der Studie JNJ-42756493 Erdafitinib. Datenschnitt Januar 2023*. 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 - veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 - in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. Juli 2024 - veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 18.11.2024 B3 - in Kraft getreten am 19. November 2024*. 2024.
4. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation. Balversa® 3 mg/ 4 mg/ 5 mg Filmtabletten [Stand: 08/2024]*. 2024.
5. Johnson & Johnson. *Stellungnahme zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erdafitinib in der Indikation „Fortgeschrittenes Urothelkarzinom, FGFR-positiv“ im Rahmen des Beratungsprozesses 2024-B-056*. 2024.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden - Version 7.0 vom 19.09.2023* 2023. <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>.
7. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. *J Med Libr Assoc*. 2006;94(4):451-5.
8. Lefebvre C GJ, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Paynter R, Rader T, Thomas J, Wieland LS.,. *Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [last updated September 2024]*. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5*. Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook. 2024.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung 2024* 2024 [07.11.2024]. <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/>.

10. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.
11. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 18 November 2023 - EMA/CHMP/205/95, Rev.6 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2023*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf.
12. Food and Drug Administration (FDA). *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018* 2018. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>.
13. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument - Version 3.0 - Updated September 2019* 2019. <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2023/11/EQ-5D-5LUserguide-23-07.pdf>.
14. Jacobs BL, Lee CT, Montie JE. *Bladder cancer in 2010: how far have we come?* CA Cancer J Clin. 2010;60(4):244-72.
15. Jensen SE, Beaumont JL, Jacobsen PB, Abernethy A, Syrjala KL, Cella D. *Measuring priority symptoms in advanced bladder cancer: development and initial validation of a brief symptom index*. J Support Oncol. 2013;11(2):86-93.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, vorbehandelt mit Platin-basierter Chemotherapie und PD-(L)1-Inhibitor) vom 1. Dezember 2022*. 2022.
17. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L*. Pharmacoeconomics. 2018;36(6):663-74.
18. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?* Qual Life Res. 2004;13(2):311-20.
19. König HH, Ulshöfer A, Gregor M, von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, et al. *Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002;14(11):1205-15.
20. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan, Amendment 2. Protocol 42756493BLC3001; Phase 3; Amendment 6. JNJ-42756493 (Erdafitinib)*. 2023.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz) vom 20. Mai 2021*. 2021. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf.
22. Bjelic-Radisic V, Trutnovsky G, Tamussino K, Aigmüller T, Hanzal E, Greimel E. *Validierung der deutschen Versionen der Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) Fragebögen bei Patientinnen mit Harninkontinenz*. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2013;73(05):P66.

23. Snyder E, Svetnik V, Tao P, Lines C, Herring WJ. *Performance of the patient global impressions - Severity scale as a self-reported patient assessment of insomnia severity*. Journal of the Neurological Sciences. 2017;381:294.
24. Viktrup L, Hayes RP, Wang P, Shen W. *Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia*. BMC Urology. 2012;12(1):30.
25. Yalcin I, Bump RC. *Validation of two global impression questionnaires for incontinence*. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(1):98-101.
26. Edmondson AJ, Birtwistle JC, Catto JWF, Twiddy M. *The patients' experience of a bladder cancer diagnosis: a systematic review of the qualitative evidence*. J Cancer Surviv. 2017;11(4):453-61.
27. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. *The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure*. J Clin Oncol. 1993;11(3):570-9.
28. Danna BJ, Metcalfe MJ, Wood EL, Shah JB. *Assessing Symptom Burden in Bladder Cancer: An Overview of Bladder Cancer Specific Health-Related Quality of Life Instruments*. Bladder Cancer. 2016;2(3):329-40.
29. Webster K, Cella D, Yost K. *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation*. Health Qual Life Outcomes. 2003;1:79.
30. Degboe A, Ivanescu C, Rohay JM, Turner RR, Cella D. *Validity and performance of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder (FACT-BL) among advanced urothelial cancer patients*. Supportive Care in Cancer. 2019;27(11):4189-98.
31. Matsubara N, Miura Y, Nishiyama H, Taoka R, Kojima T, Shimizu N, et al. *Phase 3 THOR Japanese subgroup analysis: erdafitinib in advanced or metastatic urothelial cancer and fibroblast growth factor receptor alterations*. International Journal of Clinical Oncology. 2024;29(10):1516-27.
32. Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, et al. *Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma*. N Engl J Med. 2023;389(21):1961-71.
33. Janssen Research & Development LLC. *ClinicalTrials.gov: A Study of Erdafitinib Compared With Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Participants With Advanced Urothelial Cancer and Selected Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Gene Aberrations (THOR), NCT03390504* 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03390504>.
34. Janssen-Cilag International NV. *EU Clinical Trials Register: A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared With Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations* 2024. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002932-18>.
35. Janssen-Cilag International NV. *CTIS: A Study of Erdafitinib Compared with Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Urothelial Cancer* 2024. <https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510296-56-00>.
36. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Study Report - Cohort 1. A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared with Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations*. 2023.
37. PIERRE FABRE MEDICAMENT. *Fachinformation. Javlor® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 04/2024]*. 2024.

38. ratiopharm GmbH. *Fachinformation. Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 08/2023]*. 2023.
39. Janssen Research & Development LLC. *End of Data Collection Abbreviated Clinical Study Report - Cohort 1 and Cohort 2. A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared with Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations*. 2024.
40. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared With Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations*. 2017.
41. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol, Amendment 1. A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared With Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations*. 2017.
42. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol, Amendment 2. A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared With Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations*. 2018.
43. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol, Amendment 3. A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared With Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations*. 2019.
44. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol, Amendment 4. A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared With Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations*. 2020.
45. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol, Amendment 5. A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared With Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations*. 2021.
46. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol, Amendment 6. A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared With Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations*. 2023.
47. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan. Protocol 42756493BLC3001; Phase 3. AMENDMENT 2. JNJ42756493 (Erdafitinib)*. 2018.
48. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan, Amendment 1. Protocol 42756493BLC3001; Phase 3; Amendment 5. JNJ-42756493 (Erdafitinib)*. 2021.
49. Berndl F, Hassler MR. *Molecular intricacies of upper tract urothelial carcinoma and their relevance for therapy considerations*. *Curr Opin Urol*. 2022;32(1):48-53.
50. Huang GK, Huang CC, Kang CH, Cheng YT, Tsai PC, Kao YH, et al. *Genetic Interference of FGFR3 Impedes Invasion of Upper Tract Urothelial Carcinoma Cells by Alleviating RAS/MAPK Signal Activity*. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2).
51. Moss TJ, Qi Y, Xi L, Peng B, Kim TB, Ezzedine NE, et al. *Comprehensive Genomic Characterization of Upper Tract Urothelial Carcinoma*. *Eur Urol*. 2017;72(4):641-9.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-97: (Anhang 4-A1): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.10.2024	
Zeitsegment	Gesamter Zeitraum bis aktueller Stand von August 2024	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	(erdafitinib or balversa).mp.	54
2	(JNJ-42756493 or JNJ42756493).mp.	90
3	1 or 2	60
4	remove duplicates from 3	58

Tabelle 4-98: (Anhang 4-A1): Dokumentation der Recherche in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to October 01, 2024	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.10.2024	
Zeitsegment	Gesamter Zeitraum bis aktueller Stand	
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong (7) RCT-Filter nach Cochrane (8)	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	(erdafitinib or balversa).mp.	307
2	(JNJ-42756493 or JNJ42756493).mp.	30
3	1 or 2	319
4	exp randomized controlled trial/	624369
5	controlled clinical trial.pt.	95615
6	randomized.ab.	663236
7	placebo.ab.	252376
8	clinical trials as topic.sh.	203486
9	randomly.ab.	443422
10	trial.ti.	319363
11	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	1632066
12	exp animals/ not humans.sh.	5264479
13	11 not 12	1503991
14	randomized controlled trial.pt.	622729
15	randomized.mp.	1094388
16	placebo*.mp.	275169
17	14 or 15 or 16	1178684
18	13 or 17	1639414
19	3 and 18	28
20	remove duplicates from 19	28

Tabelle 4-99: (Anhang 4-A1): Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname	Embase 1974 to 2024 October 01	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.10.2024	
Zeitsegment	Gesamter Zeitraum bis aktueller Stand	
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong (7)	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	exp erdafitinib/	1092
2	(erdafitinib or balversa).mp.	1168
3	(JNJ-42756493 or JNJ42756493).mp.	162
4	1346242-81-6.rn.	1074
5	1 or 2 or 3 or 4	1185
6	random*.tw.	2126928
7	placebo*.mp.	546778
8	double-blind*.tw.	256470
9	6 or 7 or 8	2412575
10	5 and 9	103
11	remove duplicates from 10	100

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden ArzneimittelTabelle 4-100: (Anhang 4-B1): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	10.10.2024
Suchstrategie	erdafitinib OR balversa OR (JNJ 42756493) OR JNJ42756493 OR JN-J42756493 im Feld [Other Terms]
Link	https://clinicaltrials.gov/search?term=erdafitinib%20OR%20balversa%20OR%20(JNJ%2042756493)%20OR%20JNJ42756493%20OR%20JN-J42756493
Treffer	44

Tabelle 4-101: (Anhang 4-B1): Dokumentation der Recherche in EU-CTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	10.10.2024
Suchstrategie	erdafitinib OR balversa OR (JNJ 42756493) OR JNJ42756493 OR JN-J42756493 [Search Terms]
Treffer	8

Tabelle 4-102: (Anhang 4-B1): Dokumentation der Recherche in CTIS

Studienregister	CTIS
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/search
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	07.11.2024
Suchstrategie	[1] erdafitinib [2] balversa [3] JNJ 42756493 [4] JNJ42756493 [5] JN-J42756493 im Feld [Contain any of these terms]
Treffer	10 (Nach Bereinigung um mehrfach identifizierte Studien) [1] 8, [2] 0, [3] 8, [4] 0, [5] 8

Gemäß den Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung auf der Website des G-BA kann auf die Suche nach Arzneimittelstudien in der WHO ICTRP verzichtet werden (9).

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-103: (Anhang 4-C1): Übersicht der ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Ausgeschlossene Dokumente (bibliografische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Banek S, Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, et al. <i>Phase 3 THOR study: Results of erdafitinib (erda) versus chemotherapy (chemo) in patients (pts) with advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) with select fibroblast growth factor receptor alterations (FGFRalt)</i> . <i>Oncology research and treatment</i> . 2023;46(Supplement 5):94.	Publikationstyp
2	Guercio BJ, Iyer G, Rosenberg JE. <i>Developing Precision Medicine for Bladder Cancer</i> . <i>Hematology/Oncology Clinics of North America</i> . 2021;35(3):633-653.	Publikationstyp
3	Imkamp F, Loriot Y, Necchi A, Park SH, Huddart R, Burgess E, et al. <i>Erdafitinib compared with vinflunine or docetaxel or pembrolizumab in patients (PTS) with metastatic or surgically unresectable (M/UR) urothelial carcinoma (UC) and selected FGFR gene alterations (FGFRALT): Phase 3 THOR Study</i> . <i>Oncology research and treatment</i> . 2020;43(Supplement 1):78.	Publikationstyp
4	Loriot Y, Necchi A, Park SH, Huddart RA, Burgess E, Zhong B, et al. <i>Erdafitinib compared with vinflunine or docetaxel or pembrolizumab in patients (pts) with metastatic or surgically unresectable (M/UR) urothelial carcinoma (UC) and selected fgfr gene alterations (FGFRalt): The phase III THOR study</i> . <i>Annals of Oncology</i> . 2018;29(Supplement 8): viii327-viii328.	Publikationstyp
5	Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. <i>Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma</i> . <i>New England journal of medicine</i> . 2019;381(4):338-348.	Vergleichstherapie
6	Loriot Y, Matsubara N, Huddart RA, Houede N, Laguerre B, Guadalupi V, et al. <i>2362MO Erdafitinib (erda) vs chemotherapy (chemo) in patients (pts) with advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) with select FGFR alterations (FGFRalt): Subgroups from the phase III THOR study</i> . <i>Annals of Oncology</i> . 2023;34(Supplement 2): S1201.	Publikationstyp
7	Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, et al. <i>Phase 3 THOR study: Results of erdafitinib (erda) versus chemotherapy (chemo) in patients (pts) with advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) with select fibroblast growth factor receptor alterations (FGFRalt)</i> . <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2023;41(17 Supplement).	Publikationstyp
8	Matsubara N, Loriot Y, Burgess EF, Park SH, Huddart RA, Ku JH, et al. <i>Asian subgroup analysis of the THOR phase III study: Erdafitinib versus chemotherapy in patients with advanced or metastatic urothelial cancer and selected fibroblast growth factor receptor alterations</i> . <i>Annals of Oncology</i> .	Publikationstyp

Nr.	Ausgeschlossene Dokumente (bibliografische Angaben)	Ausschlussgrund
	2023;34(Supplement 4):S1556.	
9	Szabados B, Powles T. <i>Immune checkpoint inhibition in urothelial carcinoma</i> . The Lancet. 2020;395(10236):1522-1523.	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-104: (Anhang 4-D1): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	44	43	1
EU-CTR	8	7	1
CTIS	10	9	1
Summe	62	59	3

Tabelle 4-105: (Anhang 4-D1): In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT01703481	Janssen Research & Development LLC. 2019/05/29/ A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of JNJ- 42756493, a Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor, in Subjects With Advanced or Refractory Solid Tumors or Lymphoma https://clinicaltrials.gov/study/NCT01703481	Population
2	NCT01962532	Janssen Research & Development LLC. 2019/05/15/ Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of JNJ- 42756493, a Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor, in Subjects With Advanced or Refractory Solid Tumors or Lymphoma https://clinicaltrials.gov/study/NCT01962532	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
3	NCT02218073	Janssen Research & Development LLC. 2015/01/08/ A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Two-Way Crossover Pharmacokinetic Study to Assess the Relative Bioavailability of Orally Administered JNJ-42756493 Following Intake of a Tablet Versus a Solution and to Assess the Absolute Bioavailability of Orally Administered JNJ-42756493 Following Concomitant Administration of an Intravenous Microdose of the Stable Isotope JNJ-61818549 in Healthy Subjects https://clinicaltrials.gov/study/NCT02218073	Population
4	NCT02231489	Janssen Research & Development LLC. 2014/12/03/ A Single-Dose, Open Label, Randomized, Two-Way Crossover Pharmacokinetic Study to Assess the Relative Bioavailability of Orally Administered JNJ-42756493 Following Intake of Tablet Versus Capsule in Healthy Subjects https://clinicaltrials.gov/study/NCT02231489	Population
5	NCT02365597	Janssen Research & Development LLC. 2024/09/19/ A Phase 2, Two-arm Multicenter, Open-Label Study to Determine the Efficacy and the Safety of Two Different Dose Regimens of a Pan-FGFR Tyrosine Kinase Inhibitor JNJ-42756493 in Subjects With Metastatic or Surgically Unresectable Urothelial Cancer With FGFR Genomic Alterations https://clinicaltrials.gov/study/NCT02365597	Vergleichstherapie
6	NCT02421185	Janssen Research & Development LLC. 2020/02/18/ A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of JNJ-42756493, a Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor, in Subjects With Advanced Hepatocellular Carcinoma https://clinicaltrials.gov/study/NCT02421185	Population
7	NCT02465060	National Cancer Institute (NCI). 2024/10/09/ Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH) https://clinicaltrials.gov/study/NCT02465060	Population
8	NCT02466815	Janssen Research & Development LLC. 2015/10/30/ Open-Label, Randomized, 3-Way Crossover Design to Assess the Relative Bioavailability of JNJ-42756493 Tablets https://clinicaltrials.gov/study/NCT02466815	Population
9	NCT02692677	Janssen Research & Development LLC. 2017/10/23/ An Open-Label Phase 1 Study to Determine the Absorption, Metabolism, and Routes of Excretion Following Oral Administration of (14C) Radiolabeled JNJ-42756493 to Healthy Male Subjects https://clinicaltrials.gov/study/NCT02692677	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
10	NCT02699606	Janssen Research & Development LLC. 2024/03/29/ A Study to Evaluate the Clinical Efficacy of JNJ-42756493 (Erdafitinib), A Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor, In Asian Participants With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, Urothelial Cancer, Esophageal Cancer Or Cholangiocarcinoma https://clinicaltrials.gov/study/NCT02699606	Vergleichstherapie
11	NCT02925234	The Netherlands Cancer Institute. 2024/01/24/ A Dutch National Study on Behalf of the CPCT to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted Anti-cancer Drugs to Determine the Potential Efficacy in Treatment of Advanced Cancers With a Known Molecular Profile https://clinicaltrials.gov/study/NCT02925234	Studientyp
12	NCT02952573	University Health Network – Toronto. 2020/09/17/ A Phase II Open Label, Multicenter, Trial of JNJ-42756493 In Combination With Dexamethasone For The Treatment Of FGFR3 Wild-type Or Mutation Positive Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/study/NCT02952573	Population
13	NCT03066687	Janssen Research & Development LLC. 2017/06/23/ Randomized, Open-Label, 2-Way Crossover Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Erdafitinib in Healthy Subjects https://clinicaltrials.gov/study/NCT03066687	Population
14	NCT03135106	Janssen Research & Development LLC. 2017/09/25/ A Randomized, Open-Label, Parallel Group, Drug-drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Fluconazole and Itraconazole on the Pharmacokinetics of Erdafitinib in Healthy Adult Subjects https://clinicaltrials.gov/study/NCT03135106	Population
15	NCT03155620	National Cancer Institute (NCI). 2024/10/01/ NCI-COG Pediatric MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice) Screening Protocol https://clinicaltrials.gov/study/NCT03155620	Population
16	NCT03210714	National Cancer Institute (NCI). 2024/10/09/ NCI-COG Pediatric MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice) - Phase 2 Subprotocol of Erdafitinib in Patients With Tumors Harboring FGFR1/2/3/4 Alterations https://clinicaltrials.gov/study/NCT03210714	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
17	NCT03238196	Vanderbilt-Ingram Cancer Center, 2024/02/01/ A Phase Ib Trial of Fulvestrant, Palbociclib (CDK4/6 Inhibitor) and Erdafitinib (JNJ- 42756493, Pan-FGFR Tyrosine Kinase Inhibitor) in ER+/HER2-/FGFR-Amplified Metastatic Breast Cancer (MBC) https://clinicaltrials.gov/study/NCT03238196	Population
18	NCT03473743	Janssen Research & Development LLC. 2024/09/19/ A Phase 1b-2 Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Various Regimens of Erdafitinib in Subjects With Metastatic or Locally Advanced Urothelial Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT03473743	Population
19	NCT03547037	Janssen Pharmaceutical K.K. 2022/11/07/ A Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, as Monotherapy or in Combination With Erdafitinib in Japanese Subjects With Advanced Solid Cancers https://clinicaltrials.gov/study/NCT03547037	Population
20	NCT03587363	Janssen Research & Development LLC. 2021/04/01/ A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Erdafitinib https://clinicaltrials.gov/study/NCT03587363	Population
21	NCT03732703	Multiple Myeloma Research Consortium. 2021/09/10/ Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG) (Genomics Guided Multi-arm Trial of Targeted Agents Alone or in Combination With a Backbone Regimen) https://clinicaltrials.gov/study/NCT03732703	Population
22	NCT03825484	Janssen Scientific Affairs LLC. 019/05/13/ Expanded Access Program (EAP) for Patients With Advanced Cancers and FGFR Genetic Alterations Who Have Exhausted All Treatment Options https://clinicaltrials.gov/study/NCT03825484	Population
23	NCT03827850	Lung Cancer Group Cologne. 2023/06/09/ A Phase II Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Erdafitinib in Patients With Advanced Non Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) Harboring Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Genetic Alterations After Relapse of Standard Therapy https://clinicaltrials.gov/study/NCT03827850	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
24	NCT03955913	Janssen Research & Development LLC. 2023/02/24/ Biomarker Study to Identify Subjects With Urothelial Cancer and Fibroblast Growth Factor Receptor Gene Aberrations https://clinicaltrials.gov/study/NCT03955913	Intervention
25	NCT03999515	University of Washington. 2023/09/28/ Erdafitinib Plus Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Double Negative Prostate Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT03999515	Population
26	NCT04083976	Janssen Research & Development LLC. 2024/09/19/ A Phase 2 Study of Erdafitinib in Subjects With Advanced Solid Tumors and FGFR Gene Alterations https://clinicaltrials.gov/study/NCT04083976	Population
27	NCT04172675	Janssen Research & Development LLC. 2024/10/09/ A Randomized Phase 2 Study of Erdafitinib Versus Investigator Choice of Intravesical Chemotherapy in Subjects Who Received Bacillus Calmette-Guérin (BCG) and Recurred With High Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC) and FGFR Mutations or Fusions https://clinicaltrials.gov/study/NCT04172675	Population
28	NCT04330248	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development L.L.C. 2023/06/29/ An Open-label, Single-sequence, Drug-drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Steady-state Carbamazepine on the Single-dose Pharmacokinetics of Erdafitinib Tablets in Healthy Adult Subjects https://clinicaltrials.gov/study/NCT04330248	Population
29	NCT04754425	M.D. Anderson Cancer Center. 2024/05/16/ A Study of Erdafitinib in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Evaluating Markers of Bone Remodeling and FGF Signaling in Plasma and Bone Marrow https://clinicaltrials.gov/study/NCT04754425	Population
30	NCT04917809	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024/09/19/ A Phase 2 "Window of Opportunity" Trial of Targeted Therapy with Erdafitinib in Patients with Recurrent FGFR3-Altered Non-Muscle Invasive Bladder Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT04917809	Population
31	NCT04963153	National Cancer Institute (NCI). 2024/10/09/ Phase Ib Trial of Erdafitinib Combined With Enfortumab Vedotin Following Platinum and PD-1/L1 Inhibitors for Metastatic Urothelial Carcinoma With FGFR2/3 Genetic Alterations https://clinicaltrials.gov/study/NCT04963153	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
32	NCT05052372	xCures. 2022/12/22/ Biomarker Research Study for Patients With FGFR-Mutant Bladder Cancer Receiving Erdafitinib https://clinicaltrials.gov/study/NCT05052372	Vergleichstherapie
33	NCT05316155	Janssen Research & Development LLC. 2024/10/09/ Phase 1 Study of Erdafitinib Intravesical Delivery System (TAR-210) in Participants With Non-Muscle-Invasive or Muscle-Invasive Bladder Cancer and Selected FGFR Mutations or Fusions https://clinicaltrials.gov/study/NCT05316155	Population
34	NCT05564416	National Cancer Institute (NCI). 2024/03/05/ An Open Label, Randomized Phase II Study Neoadjuvant Erdafitinib With or Without Atezolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer (NERA) https://clinicaltrials.gov/study/NCT05564416	Population
35	NCT05567185	Janssen Pharmaceutical K.K. 2024/10/09/ A Phase 1 Study to Evaluate the Tolerability, Safety, and Pharmacokinetics of TAR-210 in Japanese Participants With Bladder Cancer and Selected FGFR Mutations or Fusions https://clinicaltrials.gov/study/NCT05567185	Population
36	NCT05859334	National Cancer Institute (NCI). 2024/07/29/ A Phase 2 Study of Erdafitinib in Patients With Recurrent or Progressive IDH-Wild Type Glioma With an FGFR-TACC Gene Fusion https://clinicaltrials.gov/study/NCT05859334	Population
37	NCT06129084	Bernie Eigl 2024/08/19/ ctDNA-FGFR Status as a Predictive Biomarker for FGFR Targeted Therapy https://clinicaltrials.gov/study/NCT06129084	Vergleichstherapie
38	NCT06204614	Brigham and Women's Hospital. 2024/01/12/ Pilot Study of an Implantable Microdevice for in Situ Evaluation of Drug Response in Primary Bladder Tumors https://clinicaltrials.gov/study/NCT06204614	Population
39	NCT06308822	National Cancer Institute (NCI). 2024/09/19/ MATCH Treatment Subprotocol K1: Phase 2 Study of JNJ-42756493 (Erdafitinib) in Patients With Tumors With FGFR Amplifications https://clinicaltrials.gov/study/NCT06308822	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
40	NCT06319820	Janssen Research & Development LLC. 2024/09/19/ A Phase 3, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of TAR-210 Erdafitinib Intravesical Delivery System Versus Single Agent Intravesical Chemotherapy in Participants With Intermediate-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (IR-NMIBC) and Susceptible FGFR Alterations https://clinicaltrials.gov/study/NCT06319820	Population
41	NCT06328491	University Health Network - Toronto, 2024/03/25/ Erdafitinib in Metastatic Steroid-cell Tumor of the Ovary, NOS https://clinicaltrials.gov/study/NCT06328491	Population
42	NCT06351371	National Cancer Institute (NCI). 2024/07/29/ MATCH Treatment Subprotocol K2: Phase 2 Study of Erdafitinib (JNJ-42756493) in Patients With Tumors With FGFR Mutations or Fusions https://clinicaltrials.gov/study/NCT06351371	Population
43	NCT06511648	Spanish Oncology Genito-Urinary Group. 2024/08/26/ A Phase 2, Open-label, Multi-centre, Multi-national Interventional Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Erdafitinib (ERDA) Monotherapy and Erdafitinib (ERDA) and Cetrelimab (CET) Combination as Neoadjuvant Treatment in Cisplatin-ineligible Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer (MIBC) Whose Tumours Express Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Gene Alterations https://clinicaltrials.gov/study/NCT06511648	Population
<i>EU-Clinical Trials Register</i>			
44	2014-002408-26	Janssen-Cilag International N. V. 2015 A Phase 2, Two-arm Multicenter, Open-Label Study to Determine the Efficacy and the Safety of Two Different Dose Regimens of a pan-FGFR Tyrosine Kinase Inhibitor JNJ-42756493 in Subjects with Metastatic or Surgically Unresectable Urothelial Cancer with FGFR Genomic Alterations https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002408-26	Vergleichstherapie
45	2017-001980-19	Janssen-Cilag International N. V. 2018 A Phase 1b-2 Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Various Regimens of Erdafitinib in Subjects with Metastatic or Locally Advanced Urothelial Cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001980-19	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
46	2018-000399-13	Janssen-Cilag International N. V. 2019 A Phase 2 Study of Erdafitinib in Subjects with Advanced Solid Tumors and FGFR Gene Alterations https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002113-19	Population
47	2019-002113-19	University of Cologne. 2019 A phase II trial to evaluate efficacy and safety of erdafitinib in patients with advanced NSCLC harbouring FGFR genetic alterations after relapse of standard therapy https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000399-13	Population
48	2019-002449-39	Janssen-Cilag International N. V. 2020 A Randomized Phase 2 Study of Erdafitinib Versus Investigator Choice of Intravesical Chemotherapy in Subjects Who Received Bacillus Calmette-Guérin (BCG) and Recurred With High Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC) and FGFR Mutations or Fusions. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002449-39	Population
49	2021-005604-35	National Cancer Institute. 2022 NCI-COG Pediatric MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice) - Phase 2 Subprotocol of JNJ-42756493 (Erdafitinib) in Patients With Tumors Harboring FGFR1/2/3/4 Alterations https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005604-35	Population
50	2022-002586-15	Spanish Oncology Genito Urinary Group (SOGUG). 2023 A Phase 2, open-label, multi-centre, multi-national interventional trial to evaluate the efficacy and safety of erdafitinib (ERDA) monotherapy and erdafitinib (ERDA) and cetrelimab (CET) combination as neoadjuvant treatment in cisplatin-ineligible patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) whose tumours express FGFR gene alterations. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002586-15	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i>			
51	2023-510273-34-00	Janssen Cilag International. 2015 ClinicalTrialsInformationSystem (CTIS): A Phase 2, Two-arm Multicenter, Open-Label Study to Determine the Efficacy and the Safety of Two Different Dose Regimens of a pan-FGFR Tyrosine Kinase Inhibitor JNJ-42756493 in Subjects with Metastatic or Surgically Unresectable Urothelial Cancer with FGFR Genomic Alterations https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510273-34-00	Vergleichstherapie
52	2023-509152-33-00	Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis Stichting. 2016 ClinicalTrialsInformationSystem (CTIS): A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted Anti-cancer Drugs to determine the Potential Efficacy in Treatment of Advanced Cancers with a Known Molecular Profile: The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509152-33-00	Studientyp
53	2023-510295-31-00	Janssen Cilag International. 2018 ClinicalTrialsInformationSystem (CTIS): A Phase 1b-2 Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Various Regimens of Erdafitinib in Subjects with Metastatic or Locally Advanced Urothelial Cancer https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510295-31-00	Intervention
54	2023-510301-18-00	Janssen Cilag International. 2019 ClinicalTrialsInformationSystem (CTIS): A Phase 2 Study of Erdafitinib in Subjects with Advanced Solid Tumors and FGFR Gene Alterations https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510301-18-00	Population
55	2023-510306-40-00	Janssen Cilag International. 2020 ClinicalTrialsInformationSystem (CTIS): A Randomized Phase 2 Study of Erdafitinib Versus Investigator Choice of Intravesical Chemotherapy in Subjects Who Received Bacillus Calmette-Guérin (BCG) and Recurred With High Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC) and FGFR Mutations or Fusions https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510306-40-00	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
56	2023-506265-65-00	Janssen - Cilag International. 2020 ClinicalTrialsInformationSystem (CTIS): Phase 1 Study of Erdafitinib Intravesical Delivery System (TAR-210) in Participants with Non-Muscle-Invasive or Muscle-Invasive Bladder Cancer and Selected FGFR Mutations or Fusions https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506265-65-00	Population
57	2024-512573-27-01	Grupo Espanol De Oncologia Genitourinaria-Socug. 2023 ClinicalTrialsInformationSystem (CTIS): A Phase 2, open-label, multi-centre, multi-national interventional trial to evaluate the efficacy and safety of erdafitinib (ERDA) monotherapy and erdafitinib (ERDA) and cetrelimab (CET) combination as neoadjuvant treatment in cisplatin-ineligible patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) whose tumours express FGFR gene alterations (SOGUG-NEOWIN) https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512573-27-01	Population
58	2024-511627-34-00	Fondazione Gimema Franco Mandelli Onlus. 2024 ClinicalTrialsInformationSystem (CTIS): Study to treat adult patients with Very High-Risk T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) with Daratumumab in addition to the National ALL treatment program https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511627-34-00	Population
59	2023-507684-19-00	Janssen Cilag International. 2024 ClinicalTrialsInformationSystem (CTIS): Phase 3, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of TAR-210 Erdafitinib Intravesical Delivery System Versus Single Agent Intravesical Chemotherapy in Participants With Intermediate-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (IR-NMIBC) and Susceptible FGFR Alterations https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507684-19-00	Intervention
<p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: Clinicaltrials.gov: Last Update Posted EU Clinical Trials Register: Start Date Clinical Trials Information System (CTIS): Start of Trial</p>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-106 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-106 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-106: (Anhang 4-E): Studiendesign und -methodik für Studie THOR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Zielsetzung der Studie ist es die Überlegenheit von Erdafitinib als Monotherapie gegenüber dem etablierten (Chemotherapie) und sich entwickelnden (PD-1- und PD-L1-Inhibitoren) Therapiestandard zur Behandlung des rezidivierten und refraktären, metastasierten Urothelkarzinoms in Patienten mit spezifischen FGFR-Veränderungen zu bestätigen.</p> <p>Hierzu wird die Wirksamkeit von Erdafitinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms mit spezifischen FGFR-Veränderungen untersucht in</p> <p>Kohorte 1: Patienten mit Krankheitsprogression nach einer oder zwei vorherigen Therapien und mindestens einer vorherigen Therapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor gegenüber Chemotherapie (Docetaxel oder Vinflunin)</p> <p>Kohorte 2: Patienten mit Krankheitsprogression nach einer vorherigen Therapie, welche keinen PD-(L)1-Inhibitor umfasst gegenüber Pembrolizumab</p> <p>Die Hypothese in beiden Kohorten stellt die Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Erdafitinib im Vergleich zur jeweiligen Vergleichstherapie dar.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie. Die Studie umfasst 2 Kohorten (Kohorte 1: eine oder zwei Vortherapien, PD-(L)1 vorbehandelt; Kohorte 2: eine Vortherapie, PD-(L)1 naiv). Die Randomisierung zur Erdafitinib- und zur Vergleichstherapie (Kohorte 1: Chemotherapie; Kohorte 2: Pembrolizumab) erfolgt im Zuteilungsverhältnis 1:1 innerhalb der jeweiligen Kohorte.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es wurden folgende relevante Änderungen vorgenommen:</p> <p>Amendment 1 (26. Oktober 2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine wesentlichen Änderungen. <p>Details zu allen Anpassungen können dem Studienprotokoll entnommen werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 2 (1. Mai 2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Einschlusskriterien zur Berücksichtigung der Kontraindikation gegenüber Vinflunin • Anpassung der Einschlusskriterien zur Klarstellung der akzeptablen Bilirubin-Grenzwerte im Hinblick auf eine Leberfunktionsstörung • Anpassung der Ausschlusskriterien zur Berücksichtigung des erhöhten Infektionsrisikos unter Docetaxel und Vinflunin • Anpassung der Ausschlusskriterien zur Berücksichtigung der erhöhten pulmonalen Toxizität unter Docetaxel • Klarstellung von Informationen zu zulässigen aktiven Malignitäten in den Ausschlusskriterien • Klarstellung der Einschlusskriterien zum Einschluss von metastasiertem oder nicht-resezierbarem Urothelkarzinoms <p>Details zu allen Anpassungen können dem Studienprotokoll entnommen werden.</p> <p>Amendment 3 (18. Januar 2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augenerkrankungen zu Baseline wurden als Ausschlusskriterium entfernt, da keine Evidenz für einen prädiktiven Wert in Bezug auf das Risiko für das Auftreten einer zentralen serösen Retinopathie (CSR) oder einer Ablösung des retinalen Pigmentepithels (RPED) vorliegt • Anpassung der Einschlusskriterien zu vorherigen Therapien in Kohorte 1 und 2 zur Klarstellung, dass eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie mit Krankheitsprogression innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Dosierung als Vortherapie im metastasierten Setting gilt • Anpassung der Einschlusskriterien um Patienten mit Lebermetastasen und AST/ALT $\leq 5 \times$ ULN die Teilnahme an der Studie zu ermöglichen • Anpassung der Einschlusskriterien zur Nicht-Berücksichtigung des Elektrolytergebnisses • Anpassung der Ausschlusskriterien um Patienten mit Prostatakarzinom, welches ein geringes Progressionsrisiko aufweist, die Studienteilnahme zu ermöglichen • Anpassung der Ausschlusskriterien zur Nicht-Berücksichtigung von Neuropathie, Hörverlust und Diabetes, da diese keine Kontraindikation darstellen <p>Details zu allen Anpassungen können dem Studienprotokoll entnommen werden.</p> <p>Amendment 4 (29. März 2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • FGFR-Veränderung kann mittels lokaler anstatt lediglich mittels zentraler Testung festgestellt werden • Klarstellung, dass die vorherige Therapie mit PD-(L)1 neoadjuvant, adjuvant oder im metastasierten Setting erfolgen kann, um für einen Einschluss in Kohorte 1 zu qualifizieren <p>Details zu allen Anpassungen können dem Studienprotokoll entnommen werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 5 (25. März 2021):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Interimsanalyse wird zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt, wenn ein höherer Anteil an Ereignissen (65%) eingetreten ist, um sicherzustellen, dass die Interimsanalyse mit reiferen Daten durchgeführt wird. <p>Details zu allen Anpassungen können dem Studienprotokoll entnommen werden.</p> <p>Amendment 6 (20. Januar 2023):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusatz einer Long-term-Extension (LTE)-Phase: Die LTE-Phase beginnt mit Amendment 6 und dem Erreichen des Clinical Cut-OFF (CCO) der finalen Analyse für jede Kohorte. Patienten, welche zum Zeitpunkt der finalen Analyse noch Studienmedikation erhalten, können ihre Behandlung mit Erdafitinib in der LTE-Phase fortführen bzw. Patienten aus dem Kontrollarm erhalten die Möglichkeit in der LTE-Phase eine Behandlung mit Erdafitinib zu erhalten (Cross-over). Mit Übergang in die LTE-Phase wird die Datensammlung in der klinischen Datenbank für den Patienten beendet. In der LTE-Phase werden nur Daten zu schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dokumentiert. <p>Details zu allen Anpassungen können dem Studienprotokoll entnommen werden.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 Jahre (oder das jeweilige rechtlich wirksame Alter zur Einverständniserklärung am jeweiligen Studienort) • Histologischer Nachweis eines Urothelkarzinoms. Nebenbestandteile (<50% Gesamt) variierender Histologien wie Drüsen- oder Plattenepithelkarzinome oder eine Entwicklung zu aggressiveren Phänotypen sind akzeptabel • Vorliegen eines metastasierten oder chirurgisch nicht resezierbaren Urothelkarzinoms • Dokumentierte Krankheitsprogression, definiert als jegliche Progression, die vor Randomisierung einen Behandlungswechsel erforderlich machte <p><i>Kohorte 1:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Mono- oder Kombinationstherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor; nicht mehr als zwei vorherige systemische Therapielinien. Die vorherige Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor kann neo-adjuvant, adjuvant oder in bereits metastasierter Linie als Erstlinien- oder Erhaltungstherapie wie folgt erfolgt sein: <ul style="list-style-type: none"> ○ Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie gemeinsam mit einer Chemotherapie oder als Erhaltungstherapie ○ Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie gemeinsam mit einer Chemotherapie bei metastasierten Patienten ○ Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie für oberflächlichen Krebs (frühes Erkrankungsstadium/nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom) ODER neoadjuvant ODER

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>adjuvant. Sollten die Probanden kein Rezidiv innerhalb eines Jahres nach Erhalt der letzten Dosis der Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie erlitten haben, gilt dies nicht als systemische Vortherapie. Diese Patienten sind dennoch ausschließlich für Kohorte 1 geeignet.</p> <p><i>Kohorte 2:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine vorherige Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie; nur eine vorherige systemische Therapielinie <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, die eine neoadjuvante oder adjuvante Chemo- oder Immuntherapie erhalten haben und innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Dosis einen Krankheitsprogress zeigten, gelten als vorbehandelt mit einer systemischen Therapie im metastasierten Setting. • Patienten müssen definierte Kriterien der molekularen Eignung erfüllen, welche durch ein zentrales Screening im Labor oder durch lokale, historische Testergebnisse (aus Blut oder Gewebeprobe) aus einem CLIA- (Clinical Laboratory Improvement Amendments-) zertifizierten oder regionalen, gleichwertigen Labor mit folgenden Methoden ermittelt wurden: lokales Next-Generation Sequencing (NGS), direkte digitale Zählmethoden oder das Qiagen Therascreen FGFR Rotor-Gen Q (RGQ) Reverse Transkriptase Polymerase Kettenreaktions (RT-PCR) Testkit. <p>Der Tumor muss mindestens eine der folgenden Translokationen aufweisen: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1 oder eine der folgenden FGFR3 Genmutationen: R248C, S249C, G370C, Y373C.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG Performance Status Grad 0,1 oder 2 • Adäquate Knochenmarks-, Leber- und Nierenfunktion <ol style="list-style-type: none"> a. Knochenmarksfunktion: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Neutrophilenanzahl (ANC) > 1.500/mm³ ○ Thrombozytenzahl > 75.000/ mm³ (≥ 100.000 in Kohorte 1 für Zentren, die Vinflunin als Chemotherapie wählen) ○ Hämoglobin: > 8,0 g/dl b. Leberfunktion: <ul style="list-style-type: none"> ○ Totales Bilirubin ≤ 1,5*ULN oder direktes Bilirubin ≤ ULN für Patienten mit totalem Bilirubin-Level > 1,5*ULN [≤ 1*ULN in Kohorte 1 für Zentren, die Docetaxel als Chemotherapie wählen) ○ Alaninaminotransferase (ALT) und Asparat Aminotransferase (AST) ≤ 2,5*ULN oder ≤ 5*ULN bei Patienten mit Lebermetastasen (≤ 1*ULN mit gleichzeitigem Alkaliphosphatase ≤ 2,5 in Kohorte 1 für Zentren, die Docetaxel als Chemotherapie wählen) c. Nierenfunktion: Kreatinin-Clearance > 30 ml/min d. Phosphat: < ULN innerhalb von 14 Tagen der Behandlung und vor dem ersten Tag des ersten Zyklus

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Der Patient (oder seine rechtliche Vertretungsperson) muss eine Einverständniserklärung unterzeichnen, welche nachweist, dass er oder sie die grundlegende Natur, Relevanz, den Zweck der Maßnahmen und die Konsequenzen der Studie versteht und einwilligt, an dieser teilzunehmen • Gebärfähige, sexuell aktive Frauen müssen zum Screening einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen (β-humanes Chorion-Gonadotropin [hCG]) (Urin oder Serum) • Gebrauch von Verhütungsmitteln muss von den an der Studie teilnehmenden Patienten konsistent zu lokalen Regularien zu Verhütungsmethoden durchgeführt werden. <p>Für gebärfähige Frauen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anwendung einer hocheffektiven Verhütungsmethode • Zustimmung eine hocheffektive Verhütungsmethode während der gesamten Studiendauer und mindestens 6 Monate nach letzter Verabreichung der Studienmedikation zu verwenden • Zustimmung während der gesamten Studiendauer und mindestens 6 Monate nach letzter Verabreichung der Studienmedikation keine Eizellen zu spenden • Zustimmung während der gesamten Studiendauer und mindestens 6 Monate nach letzter Verabreichung der Studienmedikation nicht zu stillen oder zu planen schwanger zu werden <p>Für Männer, die mit gebärfähigen Frauen sexuell aktiv sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zustimmung ein spermizidales Kondom zu verwenden • Zustimmung während der gesamten Studiendauer und mindestens 6 Monate nach letzter Verabreichung der Studienmedikation kein Sperma zu spenden • Zustimmung während der gesamten Studiendauer und mindestens 6 Monate nach letzter Verabreichung der Studienmedikation keine Kinder zu zeugen <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit einer anderen investigativen Substanz oder Teilnahme in einer anderen klinischen Studie mit therapeutischer Absicht innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung • Aktive Malignitäten (notwendiger Behandlungswechsel in den letzten 24 Monaten). Die einzigen erlaubten Ausnahmen sind: <ul style="list-style-type: none"> ○ Urothelkarzinom ○ Vollständig geheilter Hautkrebs innerhalb der letzten 24 Monate ○ Lokalisiertes Prostatakarzinom mit einem Gleason Score von 6 (innerhalb der letzten 24 Monate behandelt oder unter Beobachtung)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Lokalisiertes Prostatakarzinom mit einem Gleason Score von 3+4, welches mehr als 6 Monate vor dem gesamten Studienscreening behandelt wurde und von welchem ein sehr geringes erneutes Auftreten erwartet wird • Symptomatische Metastasen des zentralen Nervensystems • Vorheriger Erhalt einer FGFR-Inhibitor Behandlung • Bekannte Allergien, Hypersensitivitäten oder Intoleranzen gegenüber Erdafitinib und seinen Hilfsstoffen • Aktuelle Retinopathia centralis serosa oder retinale Pigmentepithelablösung jeglichen Grades • Vorgeschichte unkontrollierter kardiovaskulärer Erkrankungen einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> ○ Instabiler Angina, Herzinfarkt, Kammerflimmern, Torsades de pointes, Herzstillstand oder eine Herzinsuffizienz Klasse III-V innerhalb der 3 vorangehenden Wochen; zerebrovaskulärer Unfall oder vorübergehende ischämische Attacke innerhalb der letzten 3 Monate ○ QTc Verlängerung, bestätigt durch dreifache Beurteilung beim Screening (Fridericia QTc > 480 Millisekunden) ○ Lungenembolie oder andere venöse Thromboembolie (VTE) innerhalb der letzten 2 Monate • Bekannte, aktive AIDS- Erkrankung (humanes Immundefizienz Virus (HIV) Infektion), außer der Proband wurde für die letzten 6 oder mehr Monate auf einem stabilen anti-retroviralen Therapieregime behandelt, hatte in den letzten 6 Monaten keine opportunistischen Infektionen und hat eine CD4-Zählung von > 350 • Bekannte aktive Hepatitis B oder C Infektion (außer es liegt für alle verfügbaren Tests der letzten 6 Monate ein negatives Polymerase Kettenreaktions-Ergebnis vor [gemäß lokalem Laborbereich]) • Bisher nicht von einer reversiblen Toxizität einer vorherigen Antitumor-Therapie erholt (ausgenommen Toxizität welche klinisch nicht von erheblicher Bedeutung sind wie die Alopezie, Hautverfärbungen, Neuropathie oder Hörverlust) • Beeinträchtigtger Wundheilungsprozess definiert als Haut-/ Dekubitus-Geschwüre, chronische Beingeschwüre, bekannte Magengeschwüre oder nicht geheilte Inzisionen • Große Operation innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung • Jeglicher Zustand in welchem, nach Ansicht des Prüfarztes, die Teilnahme an der Studie nicht im besten Interesse des Patienten wäre (bzw. das Wohlbefinden gefährden würde) oder welcher die im Protokoll spezifizierten Bewertungen verhindern, limitieren oder durcheinanderbringen könnte. Beispiele umfassen anhaltende aktive Infektionen, die eine systemische Therapie erfordern und anhaltende medizinische Umstände

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Kohorte 1:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten, bei denen Docetaxel als Chemotherapie eingesetzt wird: Hat eine Vorgeschichte schwerwiegender hypersensitiver Reaktionen durch entweder Docetaxel selbst oder durch andere Substanzen, welche mit Polysorbat und Paclitaxel formuliert sind. Zusätzlich werden an Studienorten, an denen Docetaxel eingesetzt wird, Probanden mit dem Nachweis einer interstitiellen Lungenkrankheit oder einer aktiven, nicht-infektiösen Pneumonitis von der Studie ausgeschlossen. <p><i>Kohorte 2:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive Autoimmunkrankheit, welche innerhalb der letzten 3 Monate eine systemische Therapie erforderte oder eine dokumentierte Vorgeschichte einer klinisch schwerwiegenden Autoimmunkrankheit oder eines Syndroms, welches den Einsatz systemischer oder immunsuppressiver Substanzen erfordert. Probanden mit Vitiligo, Diabetes Typ I oder aufgelöstem Kindheits-Asthma/Atopie stellen eine Ausnahme dieser Regel dar. Probanden mit einer intermittierenden Nutzung von Bronchodilatoren, inhalierten Steroiden oder lokalen Steroid-Injektionen sind nicht von der Studie ausgeschlossen. Probanden mit einer auf hormonellen Ersatz stabilen Hypothyreose oder einem Sjögren's Syndrom werden nicht von der Studie ausgeschlossen. • Diagnose einer Immundefizienz oder der Erhalt einer systemischen Steroid-Therapie oder jeglicher anderer Form einer Immun-suppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Gabe von physiologischen Corticosteroid-Dosen kann nach Konsultation des Sponsors genehmigt werden. • Evidenz einer interstitiellen Lungenkrankheit oder einer aktiven nicht-infektiösen Pneumonitis • Aktive Infektion welche eine systemische Therapie erfordert • Erhalt eines Lebend-Impfstoffes innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis • Bekannte Allergien, Hypersensitivitäten oder Intoleranzen gegenüber Pembrolizumab oder einem seiner Hilfsstoffe <p>Im Folgenden werden sämtliche Informationen ausschließlich für Kohorte 1 dargestellt, da diese die für die Nutzenbewertung relevante Fragestellung adressiert. Informationen zur Kohorte 2 sind dem Studienprotokoll und dem Studienbericht zu entnehmen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie ist die globale Organisation Janssen Research & Development, die in Form unterschiedlicher rechtskräftiger Entitäten in den einzelnen Ländern agiert.</p> <p>Die Studie wurde in 121 Studienzentren in 23 Ländern durchgeführt, die Patienten in Kohorte 1 eingeschlossen haben: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Österreich, Russland, Südkorea, Spanien,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Taiwan, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patienten werden in einen 1:1 Zuteilungsverhältnis der Interventionsgruppe bzw. der Vergleichsgruppe zugeordnet.</p> <p>Gruppe 1: Intervention Erdafitinib, einmal täglich 8 mg oral als Tablette für 21 Tage in einem 21-Tage Zyklus bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Entzug des Einverständnisses oder Entscheidung des Prüfarztes, die Behandlung abzubrechen. Basierend auf dem Phosphat-Wert und der beobachteten Toxizität zu Tag 14, Zyklus 1 wird eine Hoch-Titration auf 9 mg, ein Verbleib auf 8 mg oder der Vorenthalt der Dosis angeordnet.</p> <p>Gruppe 2: Vergleichstherapie Docetaxel alle 3 Wochen 75 mg/m² als eine einstündige intravenöse Infusion <i>oder</i> Vinflunin alle 3 Wochen 320 mg/m² als eine 20-minütige intravenöse Infusion,</p> <p>jeweils bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Entzug des Einverständnisses oder Entscheidung des Prüfarztes die Behandlung abzubrechen.</p> <p>Die Wahl des jeweiligen chemotherapeutischen Regimes erfolgt je Studienzentrum und obliegt dem Prüfarzt. Aufgrund globaler Lieferengpässe für Vinflunin erhalten zwischen Juni und Dezember 2022 alle neu eingeschlossene Patienten Docetaxel. Patienten, die bereits eine Behandlung mit Vinflunin begonnen haben, erhalten weiterhin Vinflunin.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Objektive Ansprechrates (ORR) • Patientenberichtete Endpunkte (PRO): <ul style="list-style-type: none"> ○ Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder Cancer (FACT-BI) ○ Patient-Global Impression of Severity (PGI-S) ○ European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels Questionnaire (EQ-5D-5L) • Dauer des Ansprechens (DOR) • Verträglichkeit • Untersuchung der Pharmakokinetik
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für Kohorte 1 war der Einschluss von insgesamt 280 Patienten (140 Patienten pro Arm) geplant. Die finale Analyse erfolgt, wenn ungefähr 208 Todesfälle aufgetreten sind. Unter der Annahme, dass das mediane Überleben unter Erdafitinib gegenüber Chemotherapie um 53% verbessert werden kann, kann ein Hazard Ratio (HR) von 0,65 mit einer Power von 85% zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% festgestellt werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für Kohorte 1 ist eine Interimsanalyse geplant, welche erfolgt, wenn ungefähr 65% der geplanten Todesfälle eingetreten sind (136 von 208). Die Kohorte kann vorzeitig geschlossen werden, wenn das HR in der Interimsanalyse bei 1 oder größer liegt. Des Weiteren kann der Sponsor entscheiden eine Kohorte oder die gesamte Studie vorzeitig zu beenden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Die Randomisierungsliste wird vor Beginn der Studie computerbasiert durch den Sponsor generiert.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung erfolgt mittels eines zentralen, interaktiven Web-Response-Systems (IWRS), welches jedem Patienten basierend auf der Randomisierungsliste einen individuellen Behandlungscode zuordnet, der die Gruppenzuteilung und die zugehörige Studienmedikation festlegt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wird eine permutierte Blockrandomisierung durchgeführt. Stratifizierungsfaktoren sind Region (Nordamerika, Europa und Rest der Welt), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (0, 1 und 2) und Erkrankungverteilung (Vorhandensein und Nichtvorhandensein von viszerale Metastasen in Lunge, Leber oder Knochen).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Geheimhaltung der Zuteilung ist über das zentrale IWRS gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/ Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wird vor Beginn der Studie computerbasiert durch den Sponsor generiert. Der Einschluss von Patienten in die Studie erfolgt nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien durch die Prüfärzte unter Aufsicht des Sponsors. Die Gruppenzuteilung erfolgt basierend auf der Randomisierungsliste mittels eines zentralen IRWS.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt (Gesamtüberleben):</p> <ul style="list-style-type: none"> Analyse wird in der ITT-Population durchgeführt Kaplan-Meier-Methode zur Schätzung der Überlebenszeit Stratifizierter Log-Rank Test zum Vergleich der Behandlungsarme Cox proportional Hazard Modell zum Vergleich der Behandlungsarme <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS: entspricht Analyse für OS PRO: Mittlere Veränderung zur Baseline und Responderanalysen DOR: Kaplan-Meier Methode zur Schätzung der Dauer des Ansprechens Verträglichkeit: Zusammenfassung der Raten Pharmakokinetik: deskriptive Statistik <p>Detailinformationen zu dem im Rahmen des Dossiers präsentierten statistischen Analysen sind dem Modul 4 des Dossiers zu entnehmen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben sind die folgenden Sensitivitätsanalysen vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Adjustierte Analyse unter Berücksichtigung prognostischer Faktoren als Kovariaten mittels multivariabler Cox-Regression Korrektur für nachfolgende Therapie mittels Inverse Probability Censoring Weighting (IPCW) Es werden die Subgruppenanalysen in den folgenden Kategorien durchgeführt: Region (Nordamerika, Europa, Rest der Welt) ECOG Performance Status (0-1, 2) Viszerale Metastasen (vorhanden, nicht vorhanden) Knochenmetastasen (ja, nein) Primärlokation Tumor (unterer Trakt, oberer Trakt) FGFR-Alterationstyp (Translokation, Mutation)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Blasenkarzinom Subtyp (Basal, P53-ähnlich, luminal) • PD-(L)1 -Status (CPS positiv $\geq 10\%$; negativ $< 10\%$) • Kreatinin Clearance (< 30, $30 - < 60$, ≥ 60 ml/min) • Hämoglobin Level (< 10, ≥ 10 g/dl) • Geschlecht (Männlich, Weiblich) • Abstammung (Amerikanisch oder Alaska indigen, Asiatisch, Schwarz oder Afro-Amerikanisch, Hawaiianisch oder Pazifisch indigen, Weiß, Keine Angabe) • Ethnizität (Hispanisch/Latino, nicht Hispanisch/Latino, keine Angabe)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>Primäre bzw. finale Analyse:</u></p> <p>a) Anzahl randomisierter Patienten: N=266</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erdafitinib: N=136 • Chemotherapie: N=130 <p>b) Anzahl Patienten die Behandlung erhalten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erdafitinib: N=135 • Chemotherapie: N=112 <p>c) Anzahl Patienten in der Analyse berücksichtigt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erdafitinib: N=136 ITT im CSR, N=121 Analysepopulation im Dossier • Chemotherapie: N=130 ITT im CSR, N=51 Analysepopulation im Dossier <p><u>Analyse zum Ende der Dokumentation in der klinischen Datenbank:</u></p> <p>a) Anzahl randomisierter Patienten: N=278</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erdafitinib: N=143 • Chemotherapie: N=135 <p>b) Anzahl Patienten die Behandlung erhalten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erdafitinib: N=142 • Chemotherapie: N=117 <p>c) Anzahl Patienten in der Analyse berücksichtigt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erdafitinib: N=142 ITT im CSR • Chemotherapie: N=117 ITT im CSR
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von	<p><u>Primäre bzw. finale Analyse:</u></p> <p>Randomisiert, aber keine Behandlung erhalten:</p> <p><u>Erdafitinib: N=1</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Gründen	<p>Entscheidung des Arztes: N=1 <u>Chemotherapie: N=18</u> Patient lehnt Behandlung ab: N=12 Entscheidung des Arztes: N=2 Tod: N=1 Andere Gründe: N=3</p> <p>Behandlungsabbruch <u>Erdaftinib: N=106</u> Krankheitsprogression: N=81 Unerwünschtes Ereignis: N=17 Tod: N=1 Patient lehnt Behandlung ab: N=4 Entscheidung des Arztes: N=1 Andere Gründe: N=1</p> <p><u>Chemotherapie: N=102</u> Krankheitsprogression: N=62 Unerwünschtes Ereignis: N=19 Tod: N=1 Patient lehnt Behandlung ab: N=9 Entscheidung des Arztes: N=6 Andere Gründe: N=5</p> <p>Studienabbruch <u>Erdaftinib: N=2</u> Entzug der Einwilligungserklärung: N=1 Anderer Grund: N=1 <u>Chemotherapie: N=15</u> Entzug der Einwilligungserklärung (davon 13 randomisiert aber keine Behandlung erhalten) Lost to Follow-up: N=2</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienbeginn (Kohorte 1): 6. August 2018 Interimsanalyse: 15. Januar 2023 (Clinical Cut-Off), 2. März 2023 (Database-Lock) End-of-data-Collection: 15 April. 2024 (Clinical Cut-Off), 7. Juni 2024 (Database-Lock) Studienende: Kohorte 1 geschlossen nach Interimsanalyse, Studie laufend in LTE-Phase</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Aufgrund der Überlegenheit von Erdaftinib gegenüber Chemotherapie in der Interimsanalyse empfahl das IDMC (Independent Data Monitoring Committee) Kohorte 1 der THOR-Studie zu schließen und Patienten im Vergleichsarm</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einen Therapiewechsel zu Erdafitinib zu ermöglichen. Ein Cross-over in den Interventionsarm wurde in der LTE-Phase ermöglicht.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

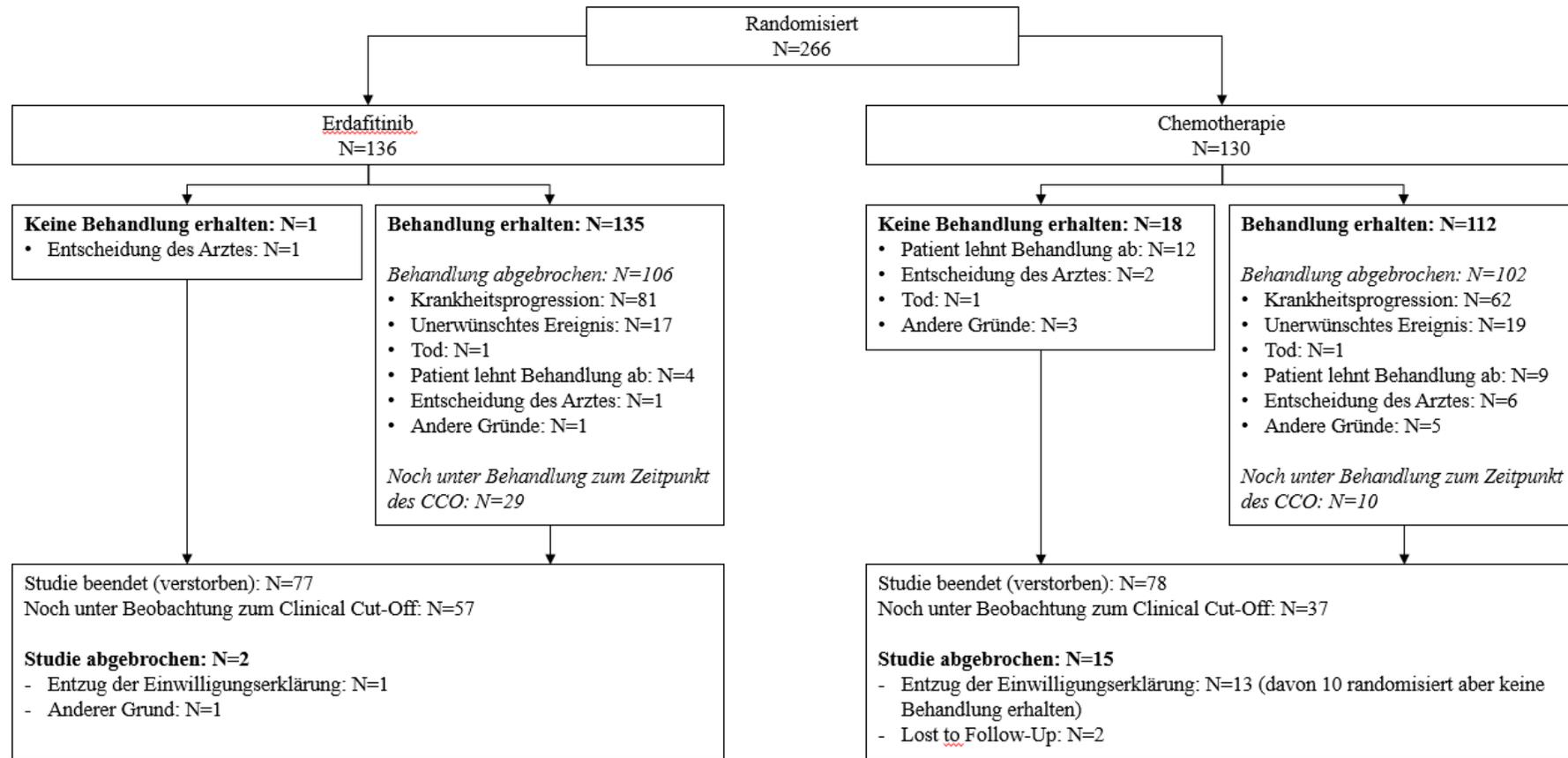


Abbildung 4-124: Flow-Chart zur Studie THOR, ITT-Population, primäre bzw. finale Analyse

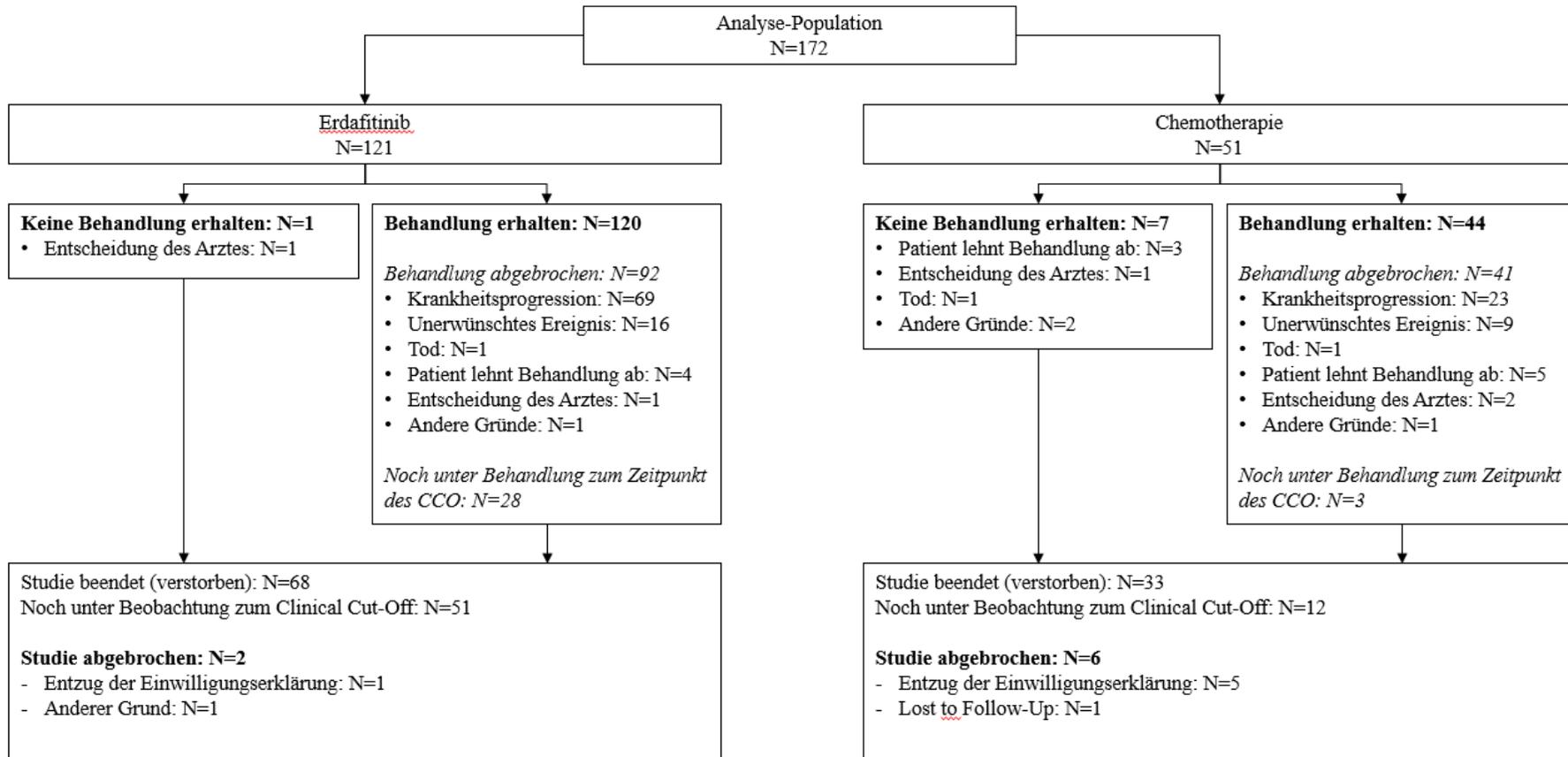


Abbildung 4-125: Flow-Chart zur Studie THOR, Analyse-Population, primäre bzw. finale Analyse

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-107: (Anhang 4-F): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie THOR

Studie: THOR (42756493BLC3001)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll THOR (40)	A
Statistischer Analyseplan THOR (47)	B
Studienbericht THOR (36)	C
Clinicaltrials.gov (33) EU-Clinical Trials Register (34)	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

Bei der Studie THOR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Randomisierungssequenz wird mittels einer computergenerierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird das Interactive Web Response System (IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

Für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es wird das Interactive Web Response System (IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen in Kohorte 1 der Studie THOR sind nicht verblindet. Das offene Studiendesign wurde in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden aufgrund der unterschiedlichen Applikationsformen von Interventions- und Vergleichstherapie gewählt. Die tägliche orale Verabreichung von Erdafitinib einerseits sowie die intravenöse Infusion der Chemotherapie andererseits würde zur Verblindung eine nicht vertretbare Verabreichung von Placebo erfordern.

Behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen in Kohorte 1 der Studie THOR sind nicht verblindet. Das offene Studiendesign wurde in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden aufgrund der unterschiedlichen Applikationsformen von Interventions- und Vergleichstherapie gewählt. Die tägliche orale Verabreichung von Erdafitinib einerseits sowie die intravenöse Infusion der Chemotherapie andererseits würde zur Verblindung eine nicht vertretbare Verabreichung von Placebo erfordern.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist in der Studie THOR transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Kohorte 1 der Studie THOR ist als niedrig anzusehen. Die Kohorte 1 der Studie THOR ist damit geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Daten zum Gesamtüberleben werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben* von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nichtverblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Die Auswertung des Endpunktes *Gesamtüberleben* erfolgt innerhalb der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, DDer Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie THOR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie mit 2 Kohorten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die dargestellte Kohorte 1 ist niedrig. Die Erhebung der Daten zum Gesamtüberleben erfolgt unverblindet. Der Eintritt des Todes kann als ein objektives Kriterium frei von Subjektivität beurteilt werden. Aus diesem Grund spielt die Nichtverblindung der Endpunkterheber für das Gesamtüberleben keine Rolle. Die Auswertung des Endpunktes Gesamtüberleben erfolgt innerhalb der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben* ist als niedrig einzuordnen. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, DDas *Progressionsfreie Überleben* stellt einen kombinierten Endpunkt dar, welcher sich aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes zusammensetzt. Die Bewertung der Krankheitsprogression erfolgt dabei anhand der validierten RECIST-Kriterien (v1.1) durch den Studienarzt. Da somit von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nichtverblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B C
Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie THOR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie mit 2 Kohorten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die dargestellte Kohorte 1 ist niedrig. Das *Progressionsfreie Überleben* stellt einen kombinierten Endpunkt dar, welcher sich aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes zusammensetzt. Die Bewertung der Krankheitsprogression erfolgt dabei anhand der validierten RECIST-Kriterien (v1.1) durch den Studienarzt. Da somit von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nichtverblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben* ist insgesamt trotz der unverblindeten Erhebung als niedrig einzuordnen die Auswertung anhand validierter RECIST-Kriterien (v1.1) erfolgt bzw. Tod keiner Verblindung bedarf. Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Gesamtansprechrage**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Bewertung des Ansprechens erfolgt dabei anhand der validierten RECIST-Kriterien (v1.1) durch den Studienarzt. Da somit von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nichtverblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, CDie Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, DDer Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, DDer Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie THOR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie mit 2 Kohorten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die dargestellte Kohorte 1 ist niedrig. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt dabei anhand der validierten RECIST-Kriterien (v1.1) durch den Studienarzt. Da somit von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nichtverblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtansprechrates* ist trotz der unverblindeten Erhebung als niedrig einzuordnen, weil die Auswertung anhand validierter RECIST-Kriterien (v1.1) erfolgt. Der Endpunkt *Gesamtansprechrates* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Bewertung des Ansprechens erfolgt dabei anhand der validierten RECIST-Kriterien (v1.1) durch den Studienarzt. Da somit von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nichtverblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Die Auswertung erfolgt innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation. Die Abweichungen von der ITT-Population übersteigen in beiden Armen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5 %. Daher wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* in der Studie THOR nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie THOR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie mit 2 Kohorten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die dargestellte Kohorte 1 ist niedrig. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt dabei anhand der validierten RECIST-Kriterien (v1.1) durch den Studienarzt. Da somit von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nichtverblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Die Auswertung erfolgt innerhalb der Population mit bewertbarem Ansprechen \geq PR der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation. Die Abweichungen von der ITT-Population übersteigen in beiden Armen die gemäß Anhang 4-F tolerierbare Abweichung in Höhe von 5%. Daher wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* in der Studie THOR nicht adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Dauer des Ansprechens* ist aufgrund der Abweichung vom ITT-Prinzip als hoch einzuordnen. Der Endpunkt *Dauer des Ansprechens* ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: EuroQoL Five Dimensions Questionnaire (EQ-5D) EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Für den patientenberichteten Endpunkt *EQ-5D VAS* sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann. Zur Berechnung der Rücklaufquoten wird die Anzahl der erwarteten Fragebögen ermittelt. Hierbei handelt es sich um die Gesamtpopulation abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Patienten. Zu Baseline zeigen sich in beiden Studienarmen hohe Rücklaufquoten (91,7% im Erdafitinib-Arm und 78,4% im Chemotherapie-Arm). Die Rücklaufquoten in den Folgerhebungen liegen zum Teil unter 60%. Zum Behandlungsende wurde in beiden Armen eine Rücklaufquote von ungefähr 40% beobachtet. Die Rücklaufquoten sind im gesamten Verlauf im Chemotherapie-Arm niedriger als im Erdafitinib-Arm. Dies spiegelt sich gleichermaßen in der medianen Beobachtungszeit wider (Erdafitinib: 5,5 Monate, Chemotherapie: 2,8 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie THOR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie mit 2 Kohorten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die dargestellte Kohorte 1 ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt *EQ-5D VAS* sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar.

Zu Baseline zeigen sich in beiden Studienarmen ausreichende Rücklaufquoten (91,7% im Erdafitinib-Arm und 78,4% im Chemotherapie-Arm). Die Rücklaufquoten in den Folgerhebungen liegen zum Teil unter 60%. Zum Behandlungsende wurde in beiden Armen eine Rücklaufquote von ungefähr 40% beobachtet. Die

Rücklaufquoten sind im gesamten Verlauf im Chemotherapie-Arm niedriger als im Erdafitinib-Arm. Dies spiegelt sich gleichermaßen in der medianen Beobachtungszeit wider (Erdafitinib: 5,5 Monate, Chemotherapie: 2,8 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Eine potenziell informative Zensurierung kann nicht ausgeschlossen werden. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EQ-5D VAS* ist insgesamt aufgrund der fehlenden Verblindung und den beobachteten Rücklaufquoten als hoch einzuordnen. Der Endpunkt *EQ-5D VAS* ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Patient Global Impression of Severity (PGI-S)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Für den patientenberichteten Endpunkt *PGI-S* sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann. Zur Berechnung der Rücklaufquoten wird die Anzahl der erwarteten Fragebögen ermittelt. Hierbei handelt es sich um die Gesamtpopulation abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Patienten. Zu Baseline zeigen sich in beiden Studienarmen ausreichende Rücklaufquoten (91,7% im Erdafitinib-Arm und 78,4% im Chemotherapie-Arm). Die Rücklaufquoten in den Folgerhebungen liegen zum Teil unter 60%. Zum Behandlungsende wurde in beiden Armen eine Rücklaufquote von ungefähr 40% beobachtet. Die Rücklaufquoten sind im gesamten Verlauf im Chemotherapie-Arm niedriger als im Erdafitinib-Arm. Dies spiegelt sich gleichermaßen in der medianen Beobachtungszeit wider (Erdafitinib: 5,2 Monate, Chemotherapie: 2,5 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie THOR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie mit 2 Kohorten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die dargestellte Kohorte 1 ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt *PGI-S* sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Zu Baseline zeigen sich in beiden Studienarmen ausreichende Rücklaufquoten (91,7% im Erdafitinib-Arm und 78,4% im Chemotherapie-Arm). Die Rücklaufquoten in den Folgerhebungen liegen zum Teil unter 60%. Zum Behandlungsende wurde in beiden Armen eine Rücklaufquote von ungefähr 40% beobachtet. Die Rücklaufquoten sind im gesamten Verlauf im Chemotherapie-Arm niedriger als im Erdafitinib-Arm. Dies

spiegelt sich gleichermaßen in der medianen Beobachtungszeit wider (Erdafitinib: 5,2 Monate, Chemotherapie: 2,5 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PGI-S* ist insgesamt aufgrund der fehlenden Verblindung und den beobachteten Rücklaufquoten als hoch einzuordnen. Der Endpunkt *PGI-S* ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Urinary Bladder Cancer Symptoms Score (TUSD-3)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Für den patientenberichteten Endpunkt *TUSD-3* sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann. Zur Berechnung der Rücklaufquoten wird die Anzahl der erwarteten Fragebögen ermittelt. Hierbei handelt es sich um die Gesamtpopulation abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Patienten. Zu Baseline zeigen sich in beiden Studienarmen hohe Rücklaufquoten (91,7% im Erdafitinib-Arm und 78,4% im Chemotherapie-Arm). Die Rücklaufquoten in den Folgerhebungen liegen zum Teil unter 60%. Zum Behandlungsende wurde in beiden Armen eine Rücklaufquote von ungefähr 40% beobachtet. Die Rücklaufquoten sind im gesamten Verlauf im Chemotherapie-Arm niedriger als im Erdafitinib-Arm. Dies spiegelt sich gleichermaßen in der medianen Beobachtungszeit wider (Erdafitinib: 5,2 Monate, Chemotherapie: 2,5 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie THOR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie mit 2 Kohorten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die dargestellte Kohorte 1 ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt *TUSD-3* sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Zu Baseline zeigen sich in beiden Studienarmen ausreichende Rücklaufquoten (91,7% im Erdafitinib-Arm und 78,4% im Chemotherapie-Arm). Die Rücklaufquoten in den Folgerhebungen liegen zum Teil unter 60%. Zum Behandlungsende wurde in beiden Armen eine Rücklaufquote von ungefähr 40% beobachtet. Die Rücklaufquoten sind im gesamten Verlauf im Chemotherapie-Arm niedriger als im Erdafitinib-Arm. Dies

spiegelt sich gleichermaßen in der medianen Beobachtungszeit wider (Erdafitinib: 5,2 Monate, Chemotherapie: 2,5 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *TUSD-3* ist insgesamt aufgrund der fehlenden Verblindung und den beobachteten Rücklaufquoten als hoch einzuordnen. Der Endpunkt *TUSD-3* ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder Cancer (FACT-BI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Für den patientenberichteten Endpunkt *FACT-BI* sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial haben kann. Zur Berechnung der Rücklaufquote, wird die Anzahl der erwarteten Fragebögen ermittelt. Hierbei handelt es sich um die Gesamtpopulation abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Patienten. Zu Baseline zeigen sich in beiden Studienarmen hohe Rücklaufquoten (91,7% im Erdafitinib-Arm und 78,4% im Chemotherapie-Arm). Die Rücklaufquoten in den Folgerhebungen liegen zum Teil unter 60%. Zum Behandlungsende wurde in beiden Armen eine Rücklaufquote von ungefähr 40% beobachtet. Die Rücklaufquoten sind im gesamten Verlauf im Chemotherapie-Arm niedriger als im Erdafitinib-Arm. Dies spiegelt sich gleichermaßen in der medianen Beobachtungszeit wider (Erdafitinib: 5,2 Monate, Chemotherapie: 2,5 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie THOR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie mit 2 Kohorten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die dargestellte Kohorte 1 ist niedrig. Für den patientenberichteten Endpunkt *FACT-BI* sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet. Dennoch kann durch die unverblindete Erhebung ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Zu Baseline zeigen sich in beiden Studienarmen hohe Rücklaufquoten (91,7% im Erdafitinib-Arm und 78,4% im Chemotherapie-Arm). Die Rücklaufquoten in den Folgerhebungen liegen zum Teil unter 60%. Zum Behandlungsende wurde in beiden Armen eine Rücklaufquote von ungefähr 40% beobachtet. Die Rücklaufquoten sind im gesamten Verlauf im Chemotherapie-Arm niedriger als im Erdafitinib-Arm. Dies spiegelt sich

gleichermaßen in der medianen Beobachtungszeit wider (Erdafitinib: 5,2 Monate, Chemotherapie: 2,5 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungsdauern können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *FACT-BI* ist insgesamt aufgrund der fehlenden Verblindung und den beobachteten Rücklaufquoten als hoch einzuordnen. Der Endpunkt *FACT-BI* ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Erhebung der *unerwünschten Ereignisse* erfolgt unverblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Anschließend erfolgt eine Codierung dieser nach MedDRA. Für Jegliche unerwünschten Ereignisse und für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und die Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine derartige Beeinflussung durch die fehlende Verblindung minimiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Die Endpunkte zur Verträglichkeit werden innerhalb der Safety-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population beträgt für den Erdafitinib-Arm 0,7% und für den Chemotherapie-Arm 13,8%. Die Abweichung im Kontrollarm liegt über der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population, jedoch stellt die Safety-Population für Analysen zur Verträglichkeit die adäquate Analysepopulation dar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

- ja nein **Jegliche UE**
- ja nein **Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)**
- ja nein **Schwerwiegende UE**
- ja nein **UE, die zum Therapieabbruch führen**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Zum anderen können auch eine unterschiedliche Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer sowie der Anteil der Patienten unter Risiko zum Zeitpunkt der medianen Zeit des Auftretens einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial infolge einer informativen Zensierung haben, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Für die Studie THOR unterscheiden sich die medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte der Verträglichkeit zwischen den beiden Studienarmen (Erdafitinib: 5,2 Monate, Chemotherapie: 3,1 Monate). Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern und medianen Nachbeobachtungszeit können Ausdruck der unterschiedlichen Zeit bis zur Krankheitsprogression sein.

Für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* wird eine informative Zensierung als unwahrscheinlich angesehen, da Therapieabbrüche infolge von unerwünschten Ereignissen mit Therapieabbrüchen aus anderen Gründen, z. B. Krankheitsprogression oder Austritt aus der Studie konkurrieren.

Eine potenziell informative Zensierung kann für den Endpunkt *Jegliche unerwünschten Ereignisse* als unwahrscheinlich angesehen werden, da in beiden Studienarmen bereits nahezu alle Studienteilnehmer jegliche unerwünschten Ereignisse erfahren haben (Erdafitinib: 98,3%, Chemotherapie: 95,5%) und nahezu kein Studienteilnehmer mehr unter Risiko ist.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) weisen im Erdafitinib-Arm 63,3% und im Chemotherapie-Arm 86,4 % der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich noch ca. 35% bzw. 15% der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* unter Risiko. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) ist

mit 3,35 Monaten (Erdafitinib) bzw. 0,69 Monaten (Chemotherapie) deutlich unterhalb der medianen Nachbeobachtungsdauern (Erdafitinib: 5,2 Monate, Chemotherapie: 3,1 Monate), sodass eine potenziell informative Zensierung als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse weisen im Erdafitinib-Arm 40,0% und im Chemotherapie-Arm 63,3% der Studienteilnehmer auf. Somit befinden sich noch ca. 60% bzw. 35% der Studienteilnehmer in Bezug auf den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* unter Risiko. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse liegt im Erdafitinib-Arm mit 13,4 Monaten über der medianen Nachbeobachtungsdauer (5,1 Monate) und im Chemotherapie-Arm mit 1,5 Monaten unter der medianen Nachbeobachtungsdauer (3,1 Monate). Eine potenziell informative Zensierung kann somit nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

- | | | |
|---|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | Jegliche UE |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch | Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) |
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | Schwerwiegende UE |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch | UE, die zum Therapieabbruch führen |

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie THOR handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie mit 2 Kohorten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die dargestellte Kohorte 1 ist niedrig. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgt unverblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE. Anschließend erfolgt eine Codierung dieser nach MedDRA. Die Endpunkte zur Verträglichkeit werden innerhalb der Safety-Population der nutzenbewertungsrelevanten Analysepopulation ausgewertet. Die Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population beträgt für den Erdafitinib-Arm 0,7% und für den Chemotherapie-Arm 13,8%. Die Abweichung im Kontrollarm liegt über der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population, jedoch stellt die Safety-Population für Analysen zur Verträglichkeit die adäquate Analysepopulation dar. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und der Angaben in den Studienregistern ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die unterschiedlichen Endpunkte der *unerwünschten Ereignisse* verschieden. Dieses ist zum einen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung des Endpunktes durch den Endpunkterheber geschuldet. Für *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und für *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* und die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse*

kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien eine derartige Beeinflussung durch die fehlende Verblindung minimiert werden.

Eine potenzielle informative Zensierung wird für die Endpunkte *Jegliche unerwünschte Ereignisse*, *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, als unwahrscheinlich angesehen werden. Für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* kann eine potenziell informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ergibt sich demzufolge für die Studie THOR für die Endpunkte *Jegliche unerwünschten Ereignisse* und *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* ein hohes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit, für die Endpunkte *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten 3 Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

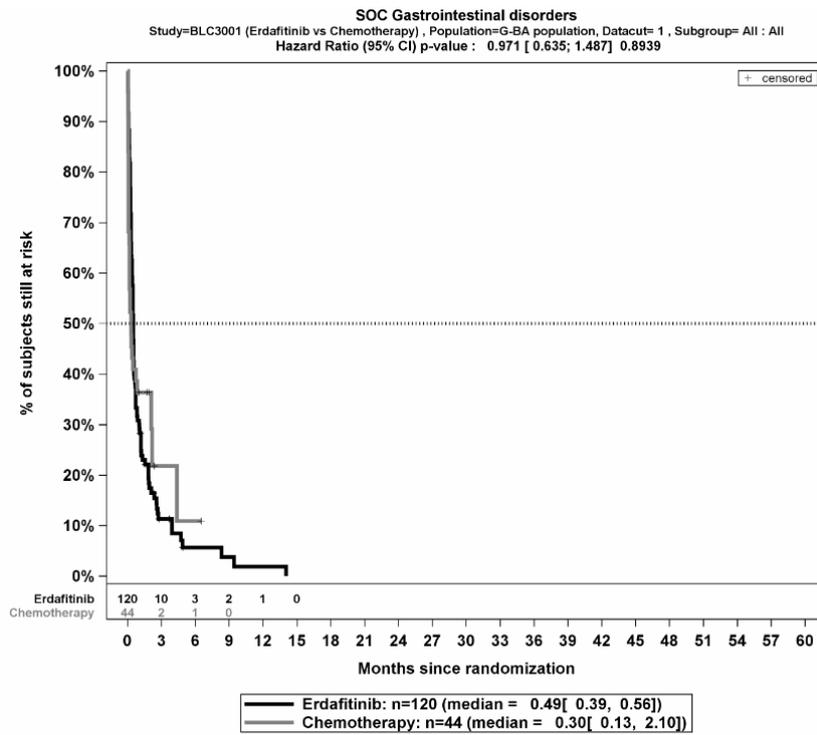
hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

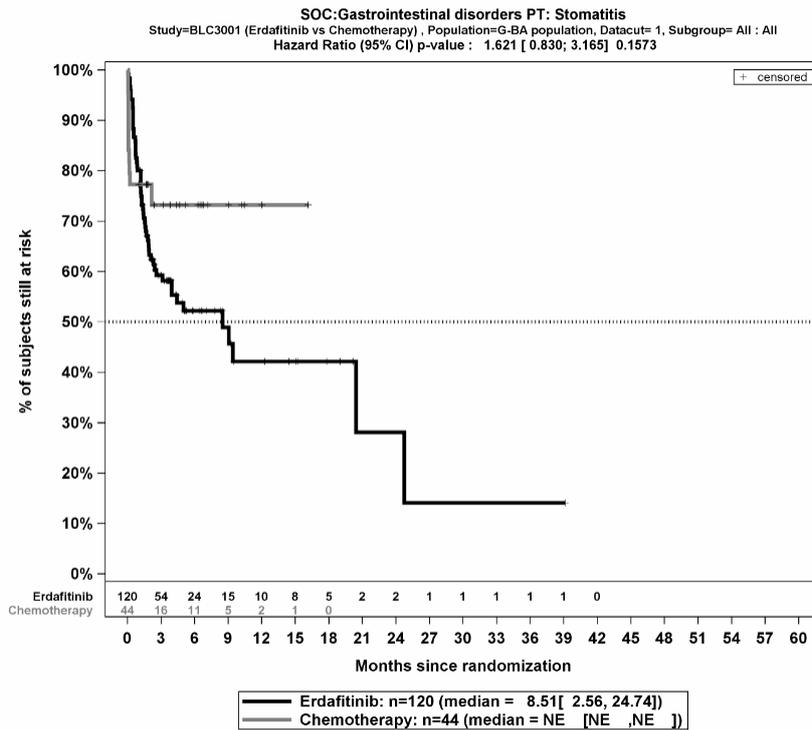
Anhang 4-G: Kaplan-Meier-Kurven zu den zeitadjustierten Analysen der nicht signifikanten SOC und PT

In diesem Anhang 4-G sind die Kaplan-Meier-Kurven aller zeitadjustierten Analysen zu den SOC und PT mit nicht signifikantem Hazard Ratio (p-Wert $\geq 0,05$) der Studie THOR dargestellt.

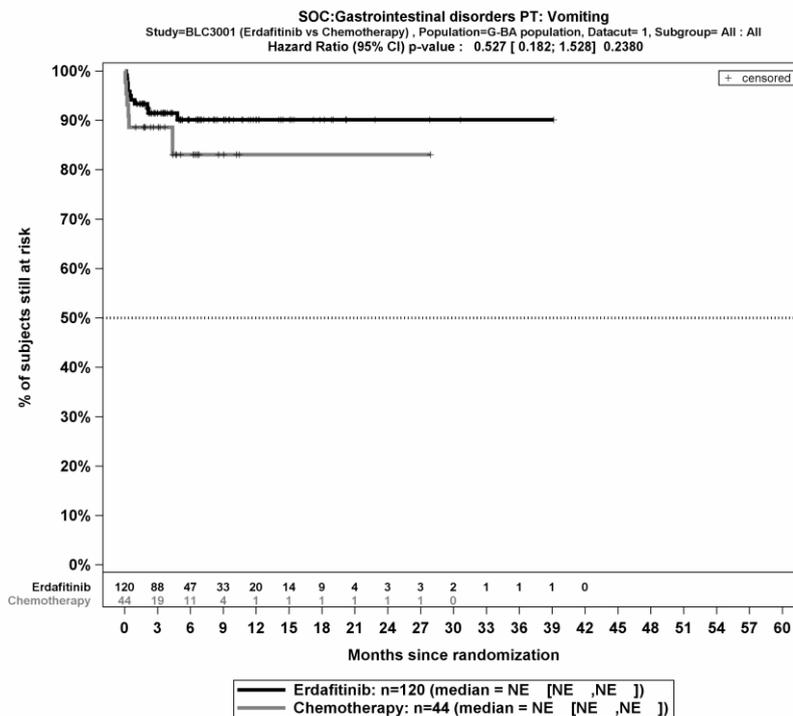
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE



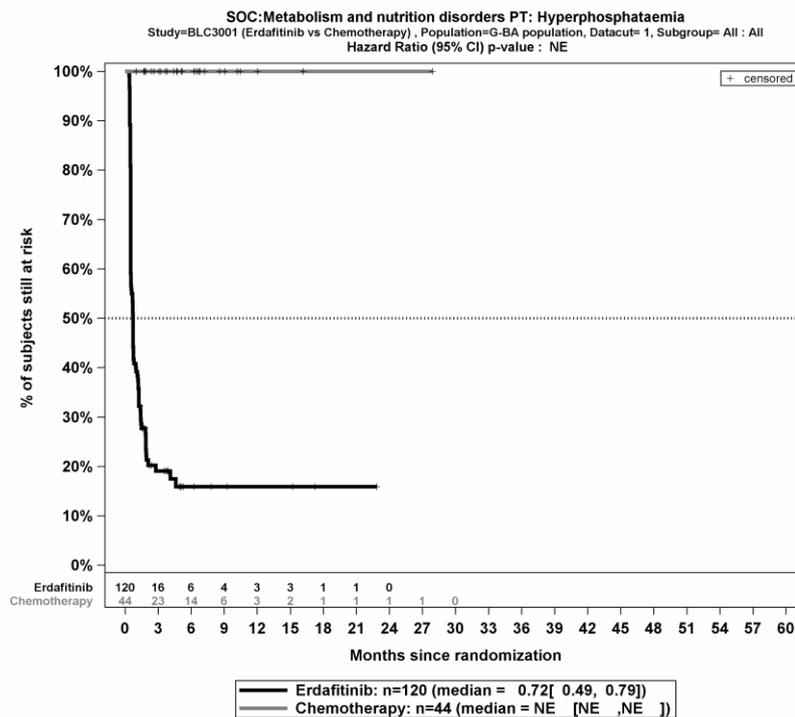
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad)* – SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* in der Studie THOR



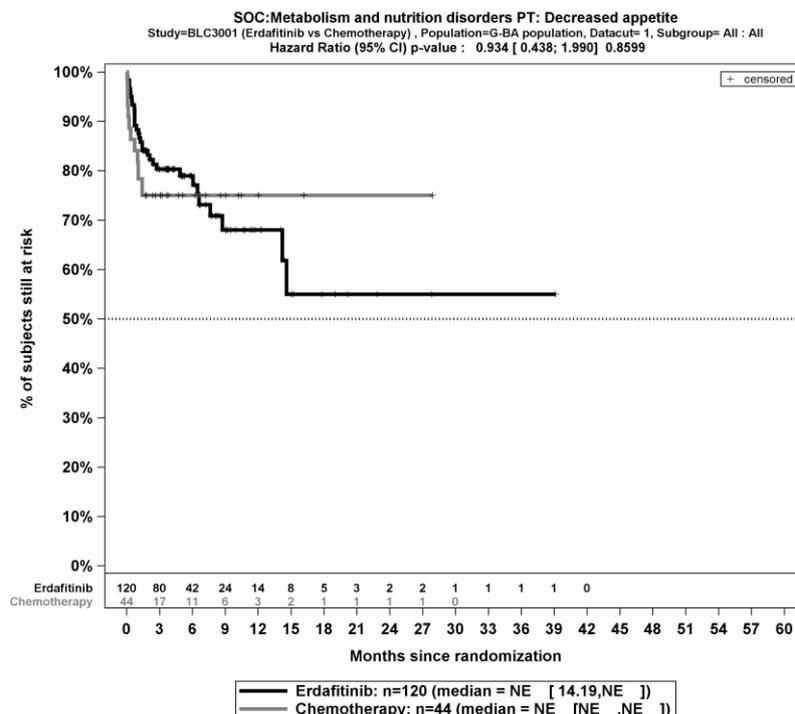
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Stomatitis* in der Studie THOR



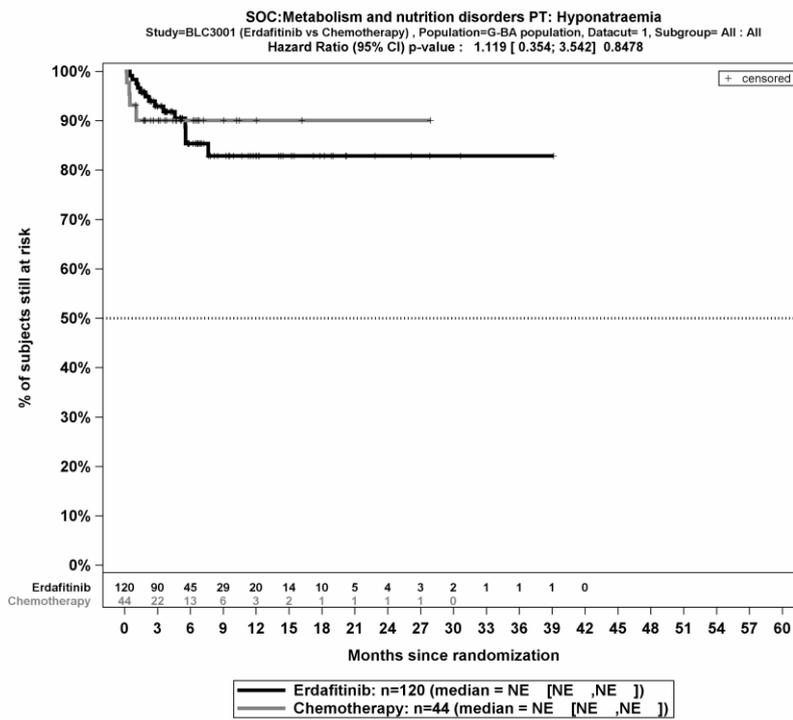
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Erbrechen* in der Studie THOR



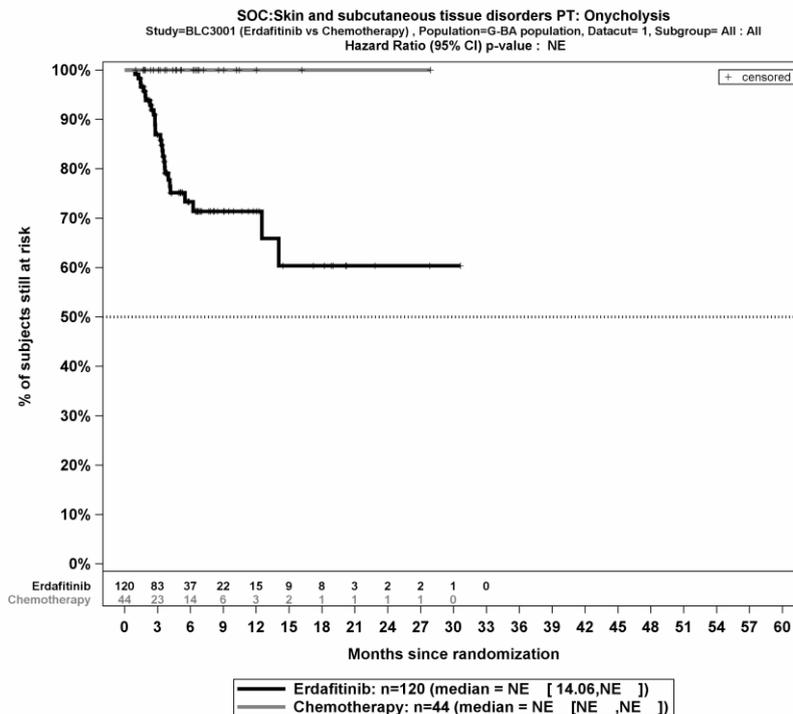
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Hyperphosphatämie* in der Studie THOR



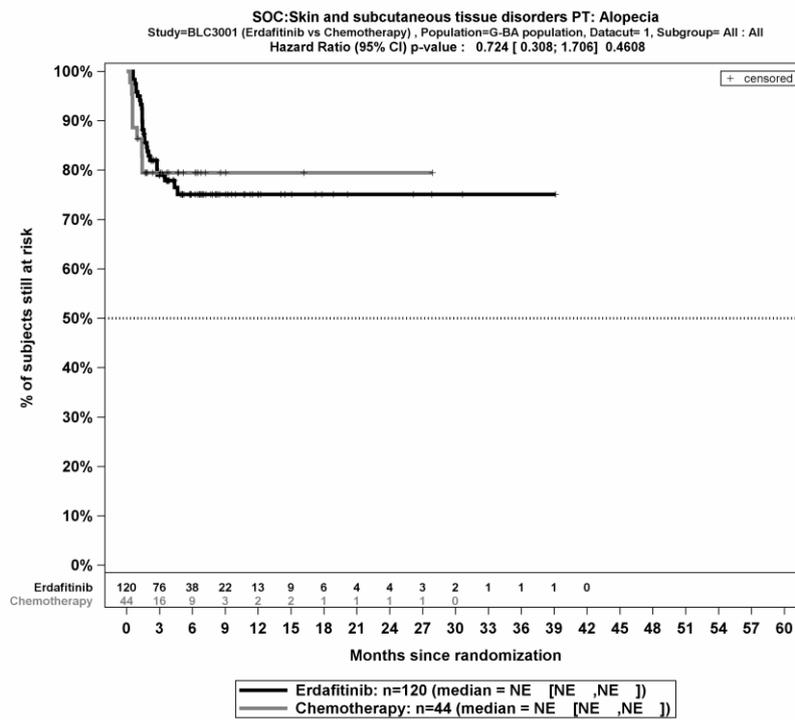
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Appetit vermindert* in der Studie THOR



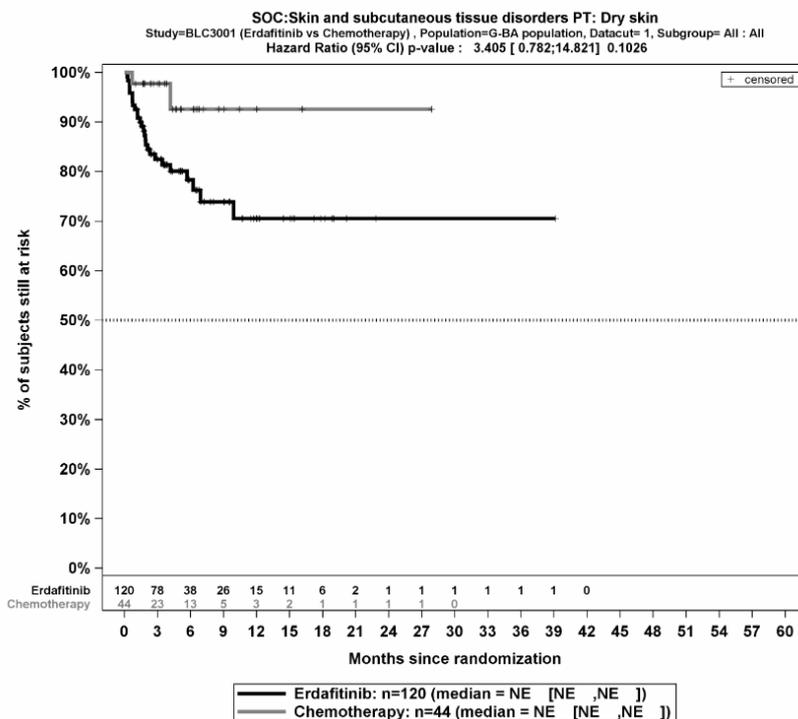
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Hyponatriämie* in der Studie THOR



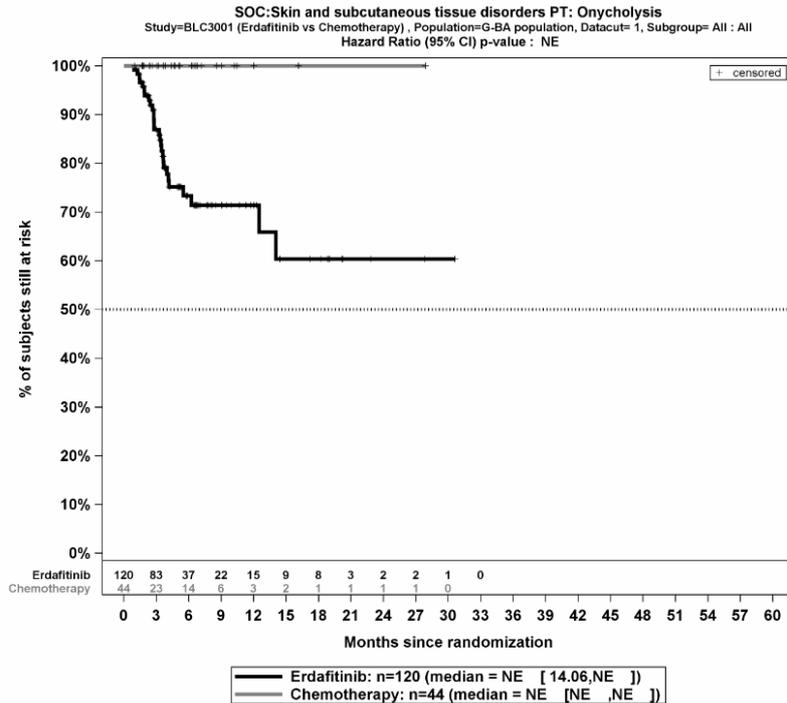
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Onycholyse* in der Studie THOR



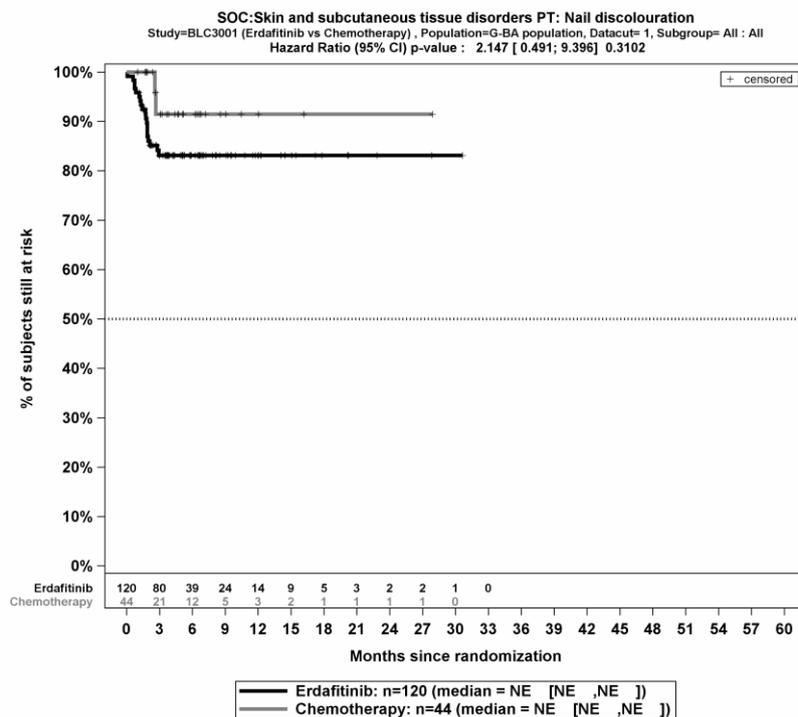
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Alopecie* in der Studie THOR



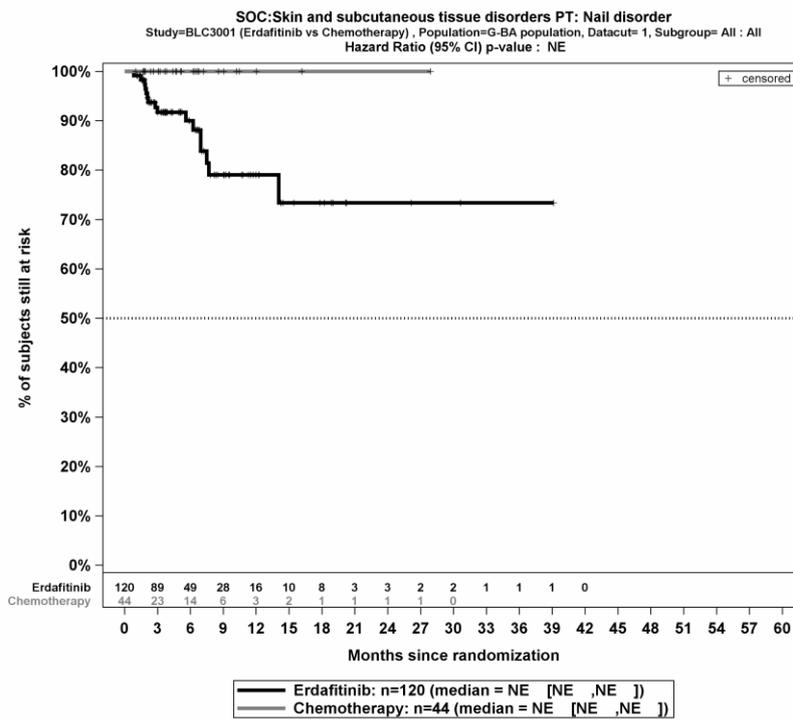
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Trockene Haut* in der Studie THOR



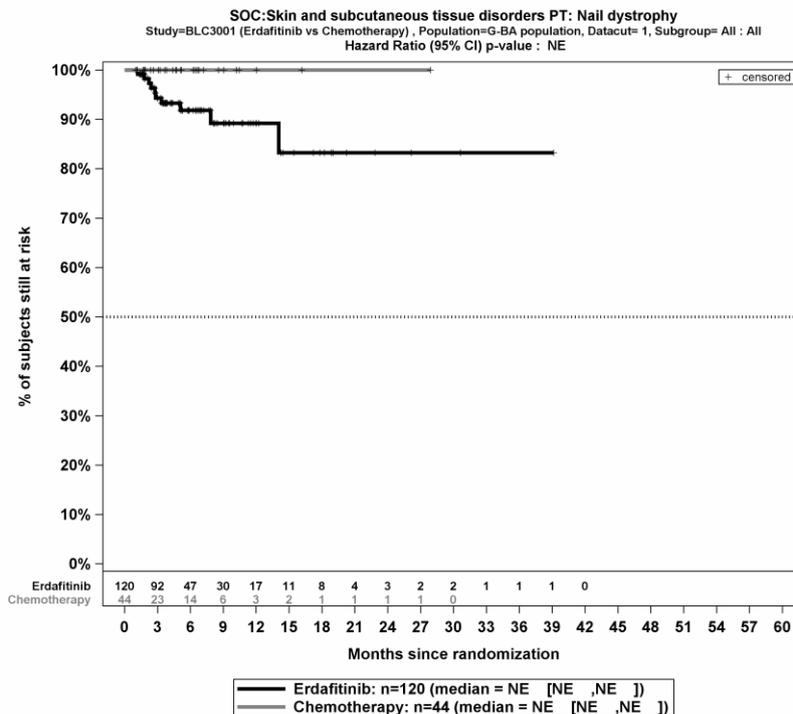
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Onychomadesis* in der Studie THOR



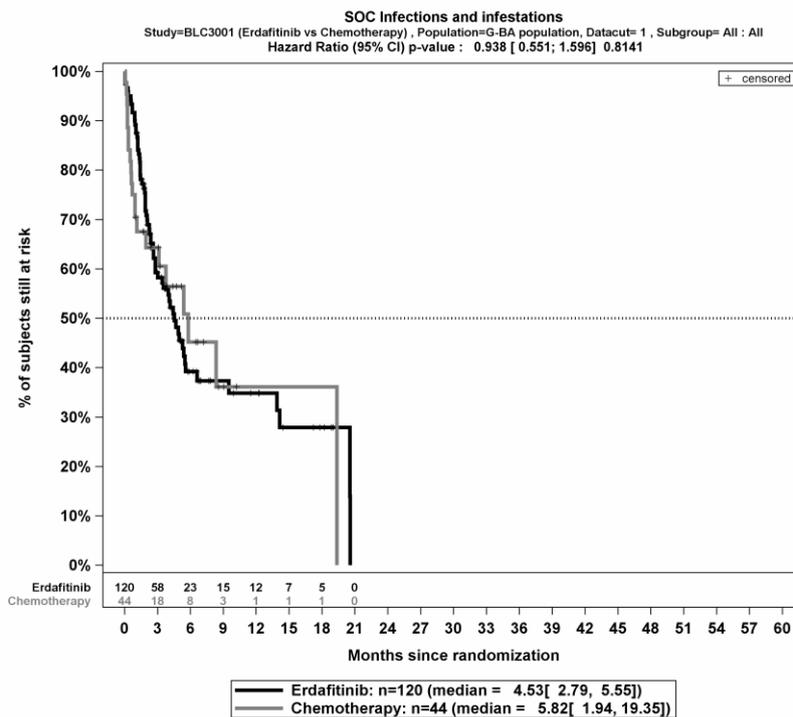
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Nagelverfärbung* in der Studie THOR



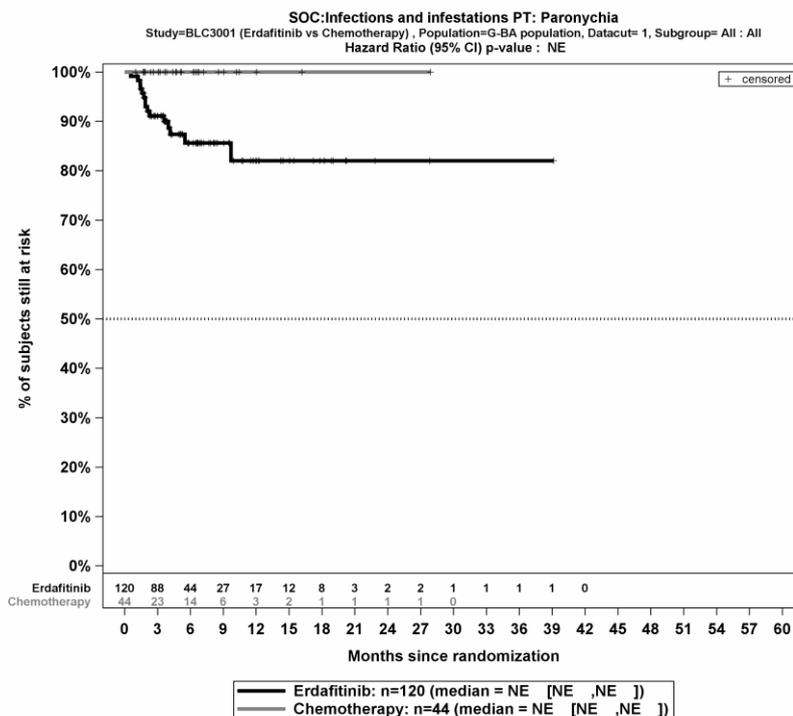
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Nagelerkrankung* in der Studie THOR



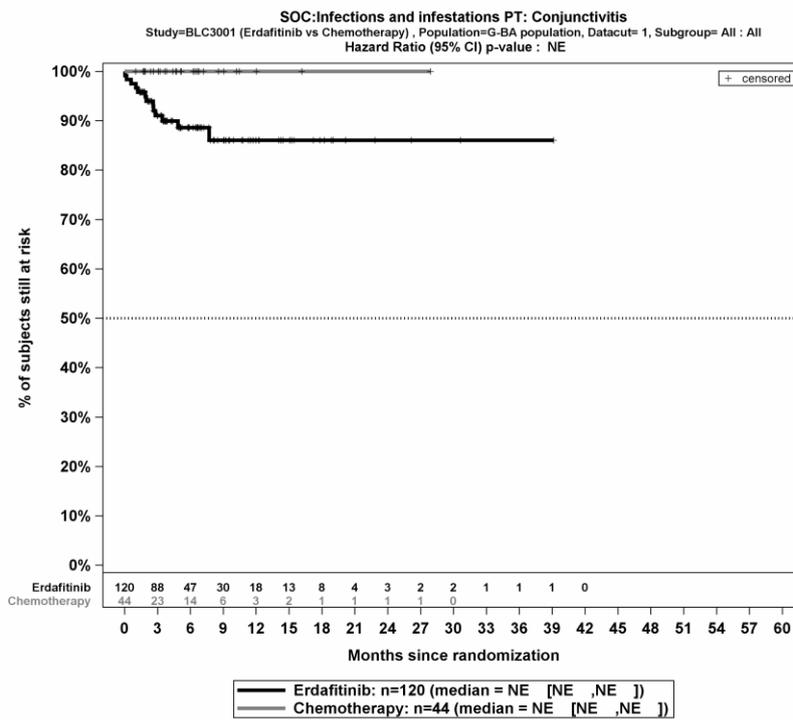
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Nageldystrophie* in der Studie THOR



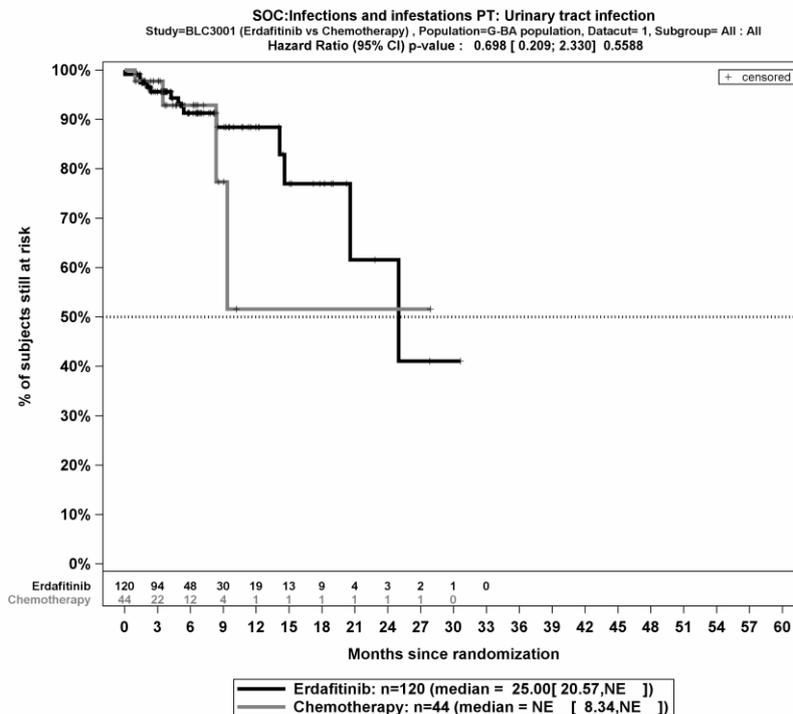
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in der Studie THOR



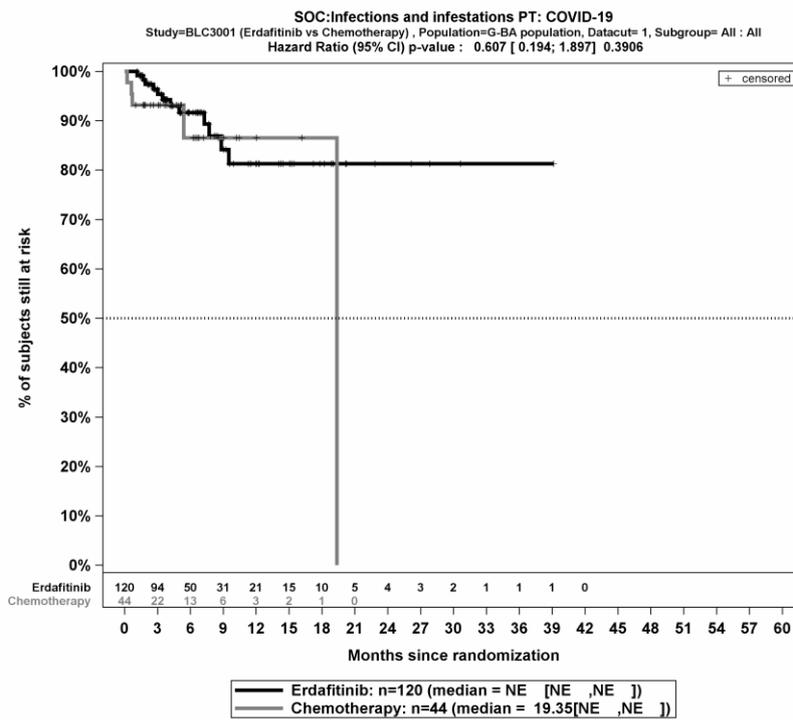
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Paronychie* in der Studie THOR



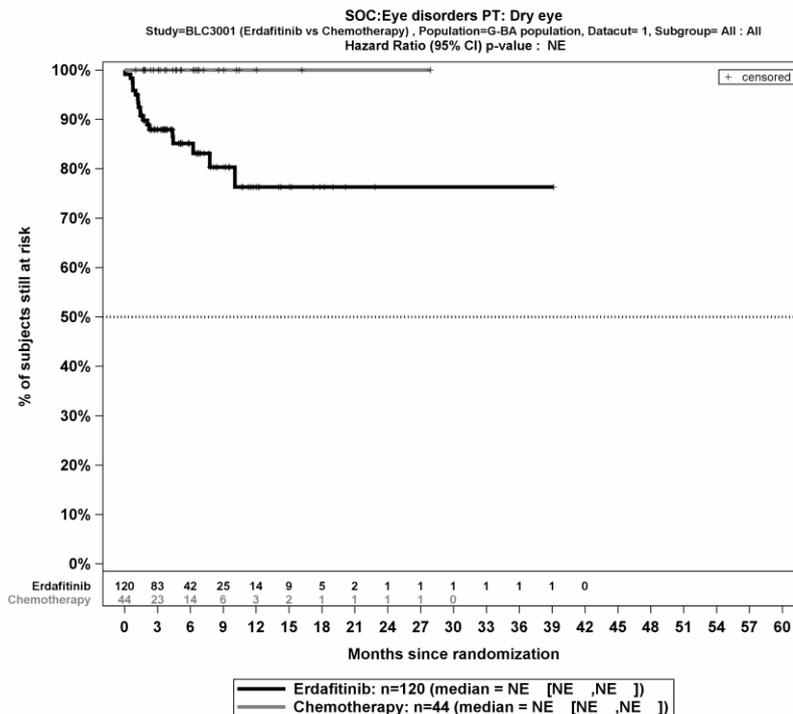
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Konjunktivitis* in der Studie THOR



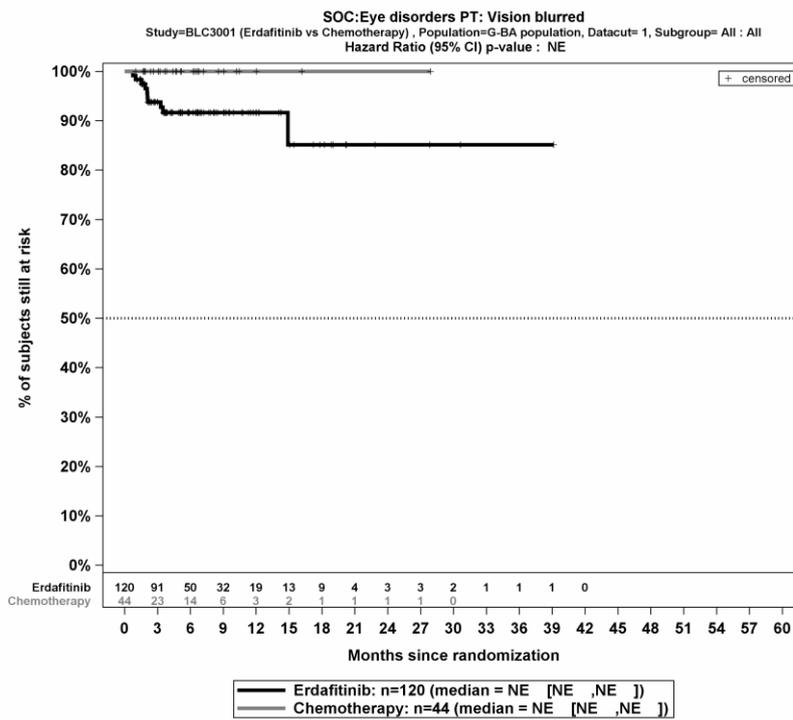
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Harnwegsinfektion* in der Studie THOR



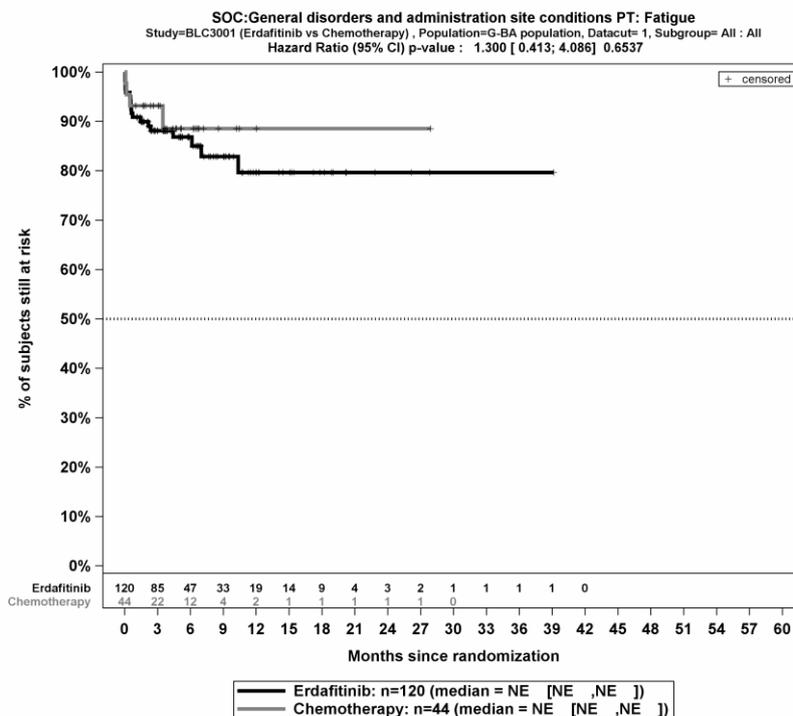
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT COVID-19* in der Studie THOR



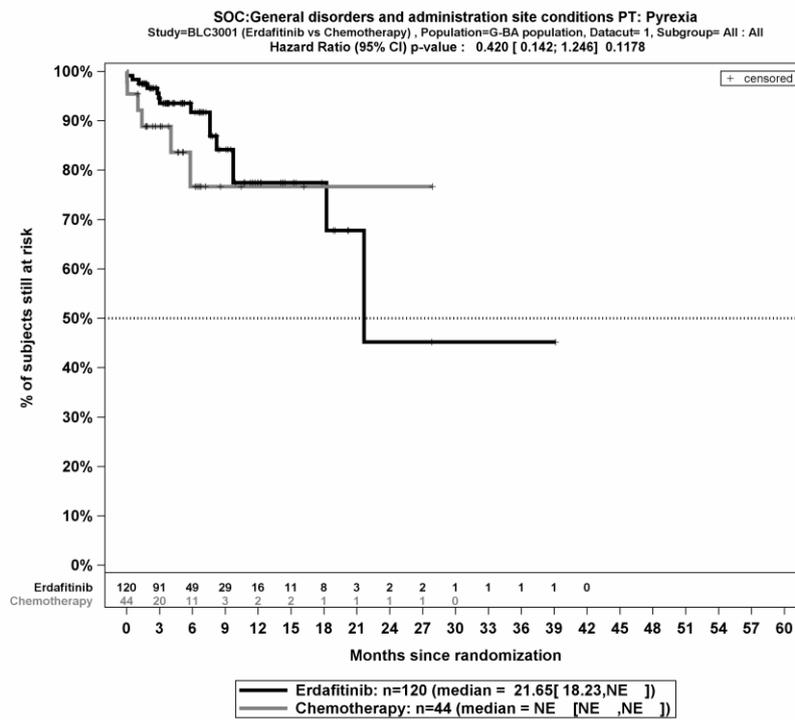
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Trockenes Auge* in der Studie THOR



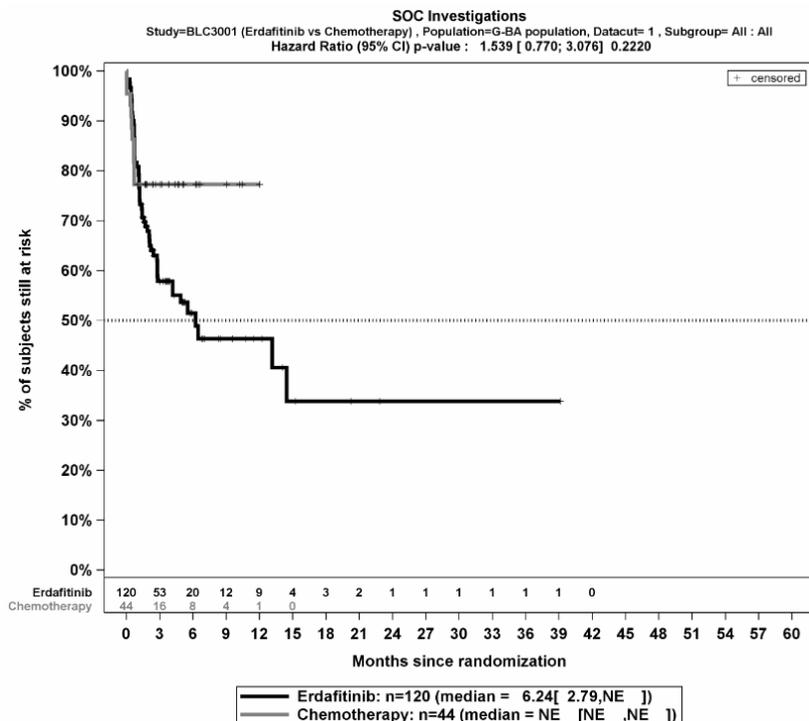
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Sehen verschwommen* in der Studie THOR



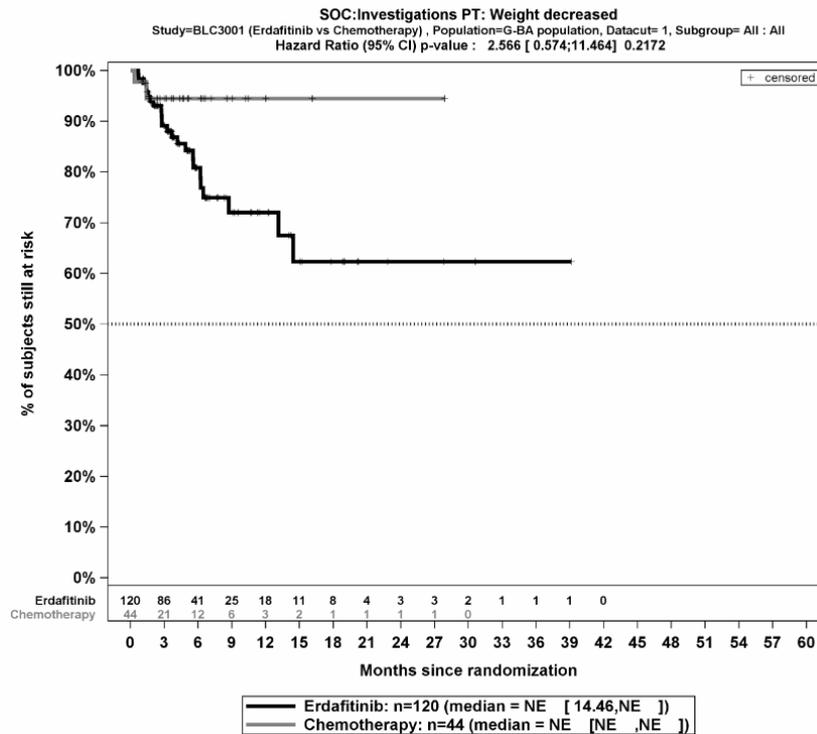
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Ermüdung* in der Studie THOR



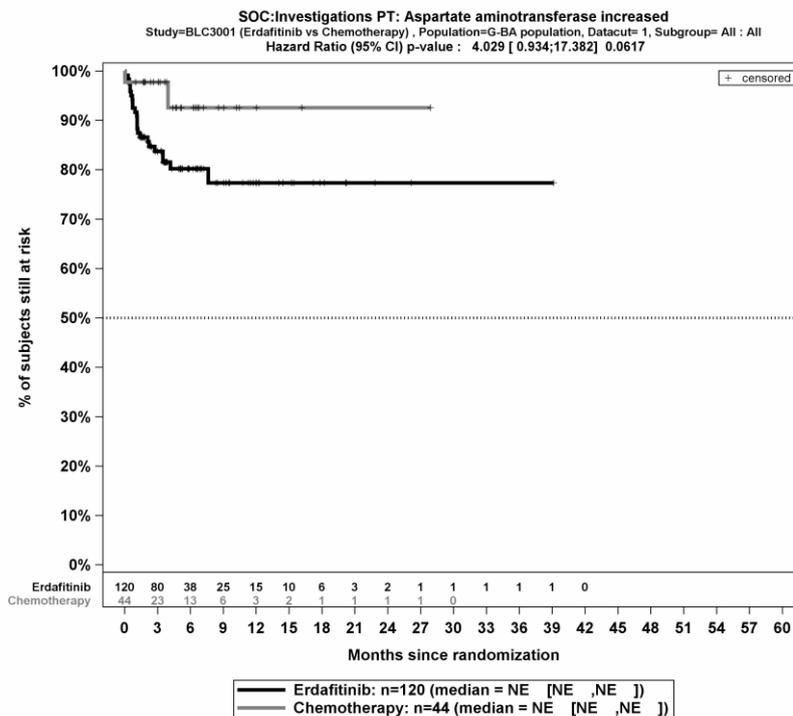
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Fieber* in der Studie THOR



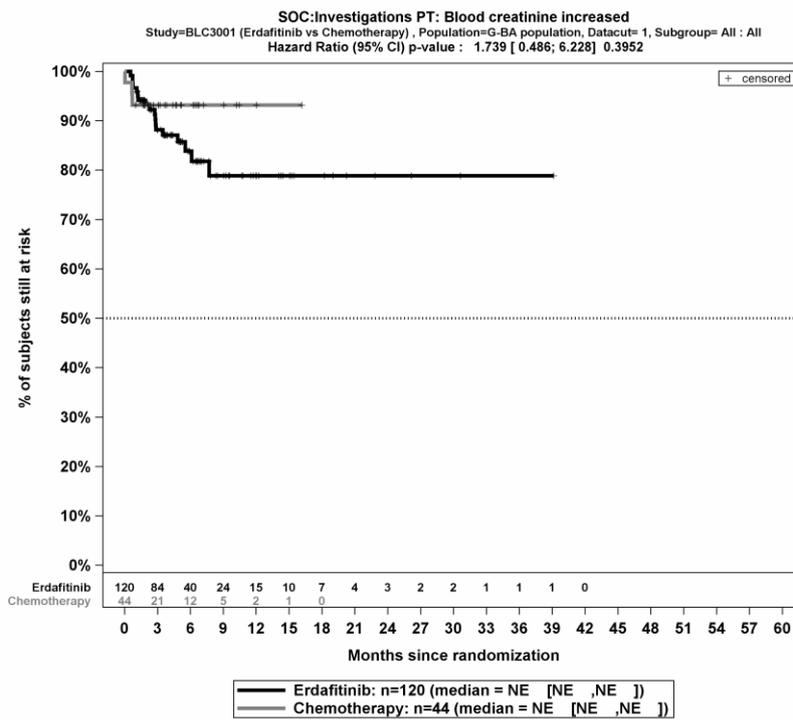
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – SOC Untersuchungen* in der Studie THOR



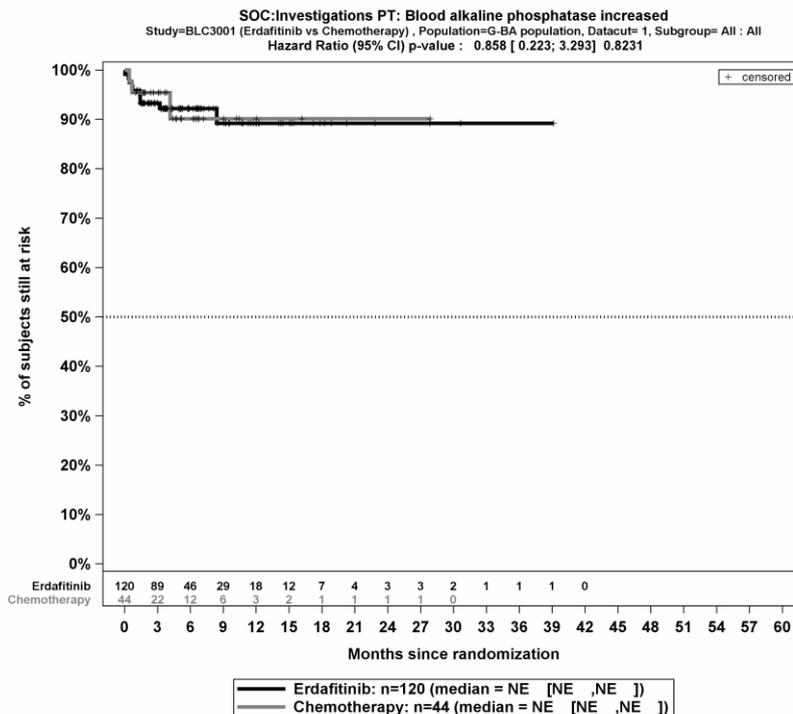
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Gewicht erniedrigt* in der Studie THOR



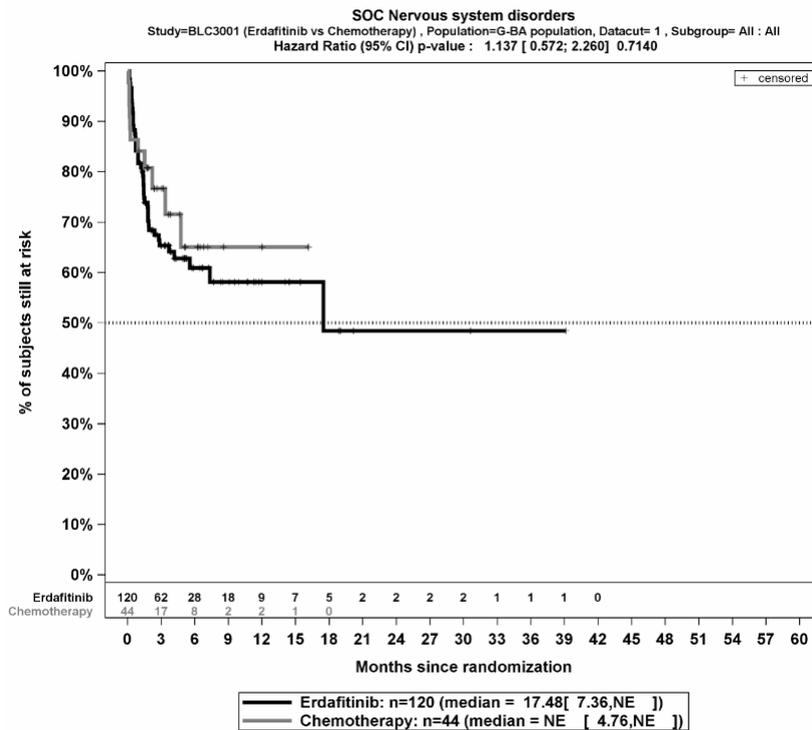
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Aspartataminotransferase erhöht* in der Studie THOR



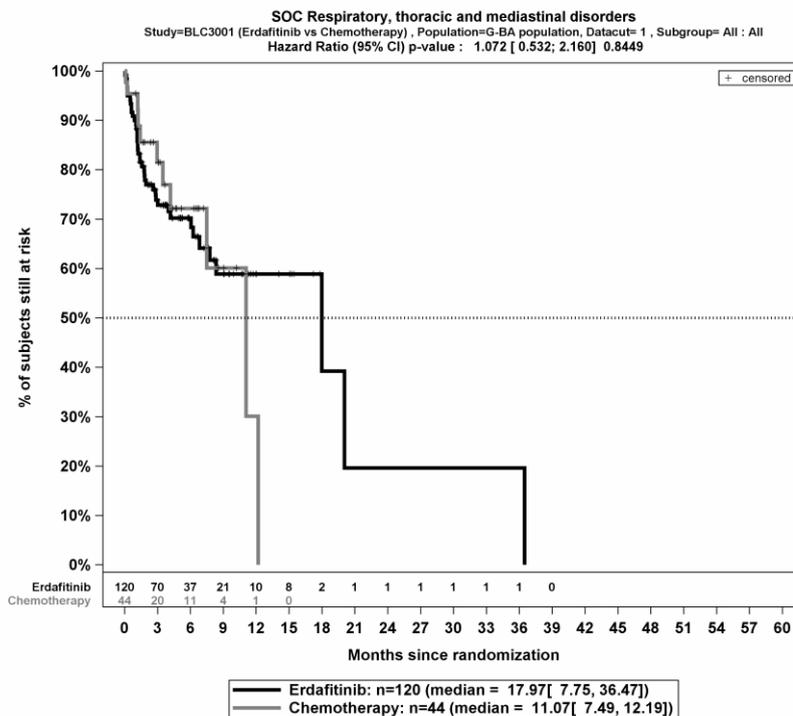
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Kreatinin im Blut erhöht* in der Studie THOR



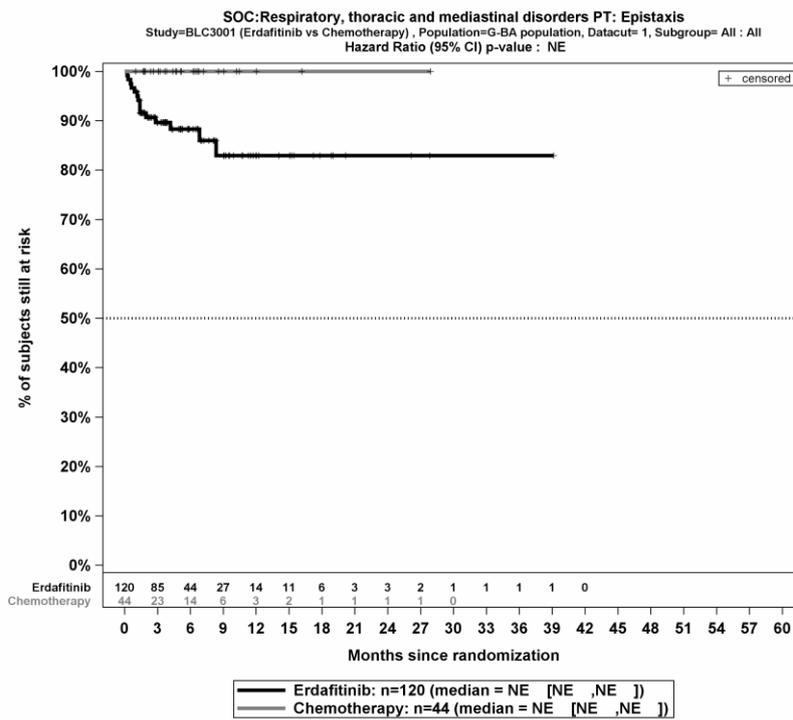
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht* in der Studie THOR



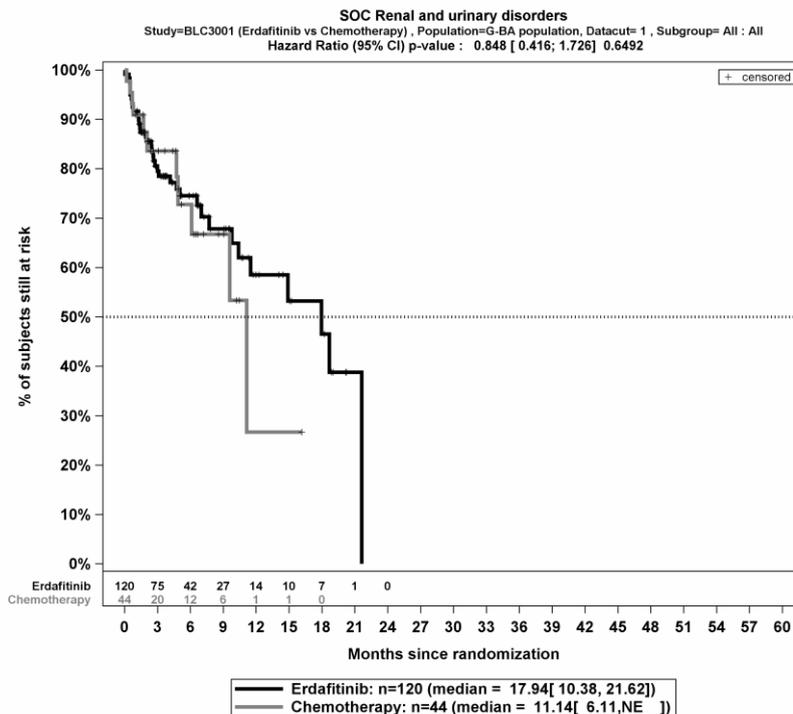
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad)* – SOC Erkrankungen des Nervensystems in der Studie THOR



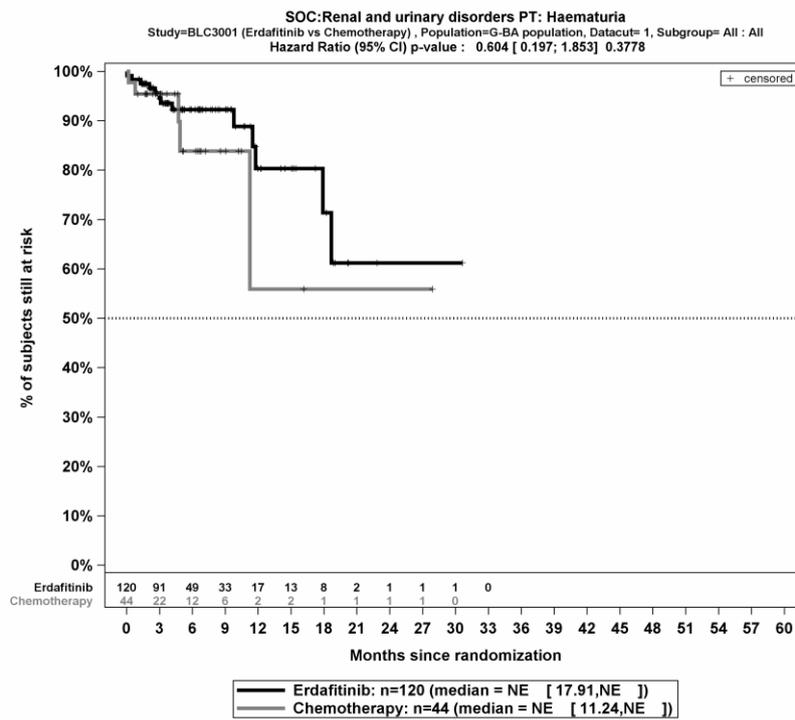
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad)* – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in der Studie THOR



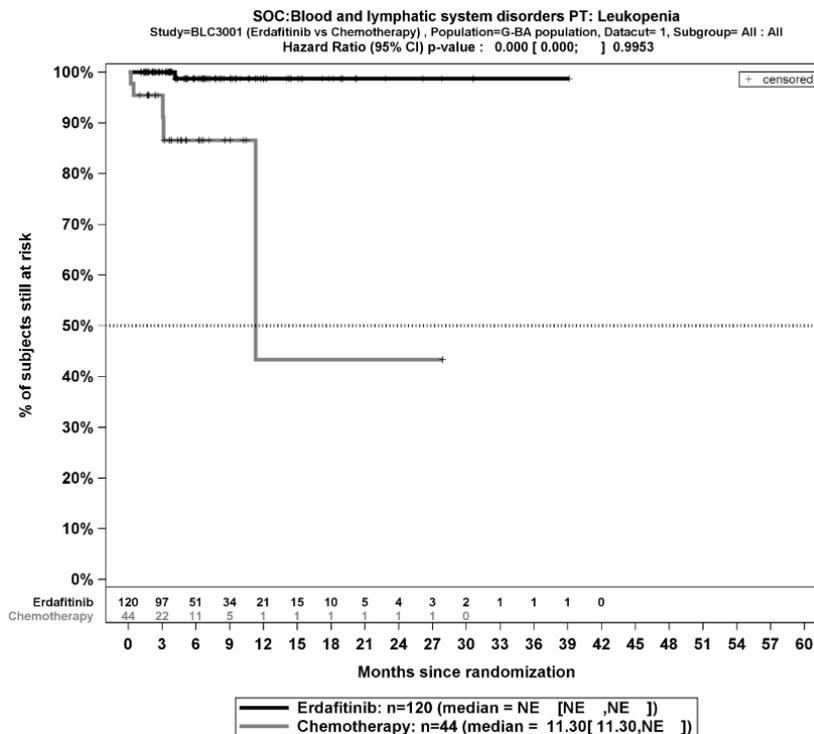
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Epistaxis* in der Studie THOR



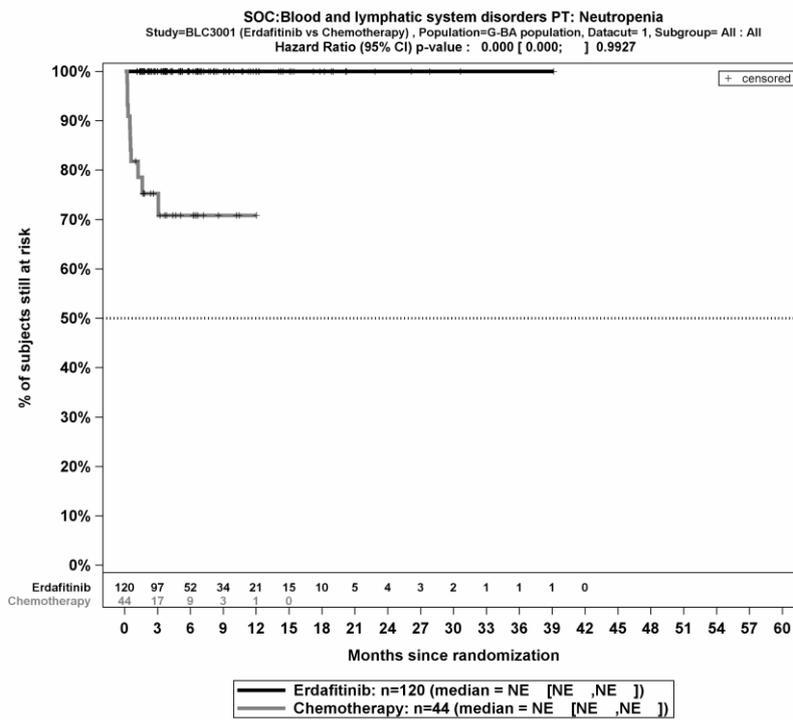
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* in der Studie THOR



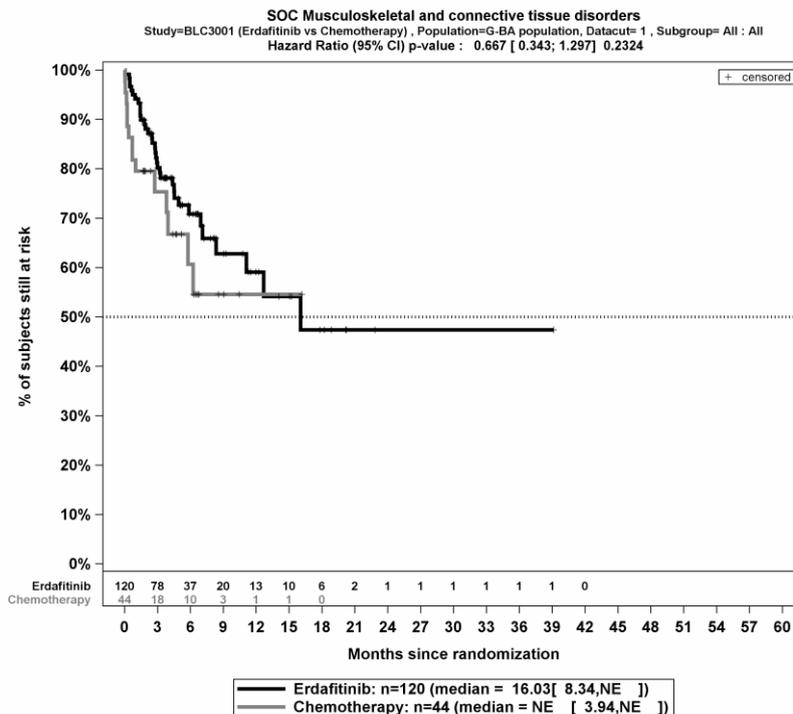
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Hämaturie* in der Studie THOR



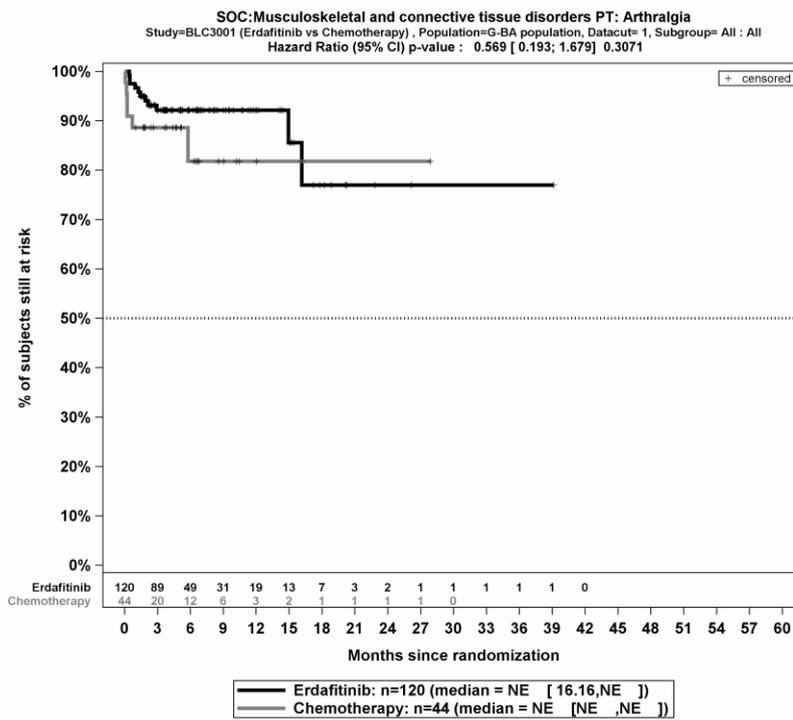
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Leukopenie* in der Studie THOR



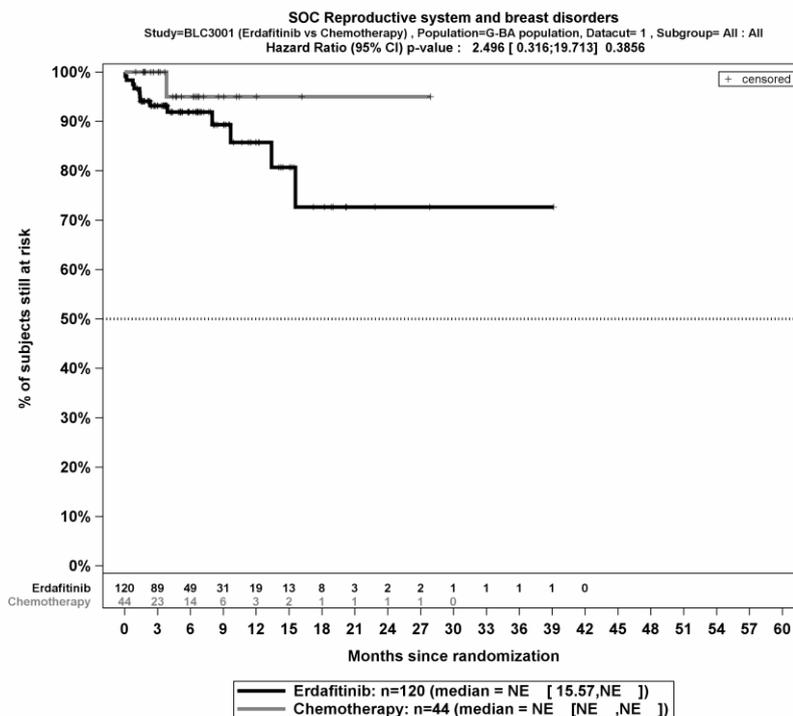
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Neutropenie* in der Studie THOR



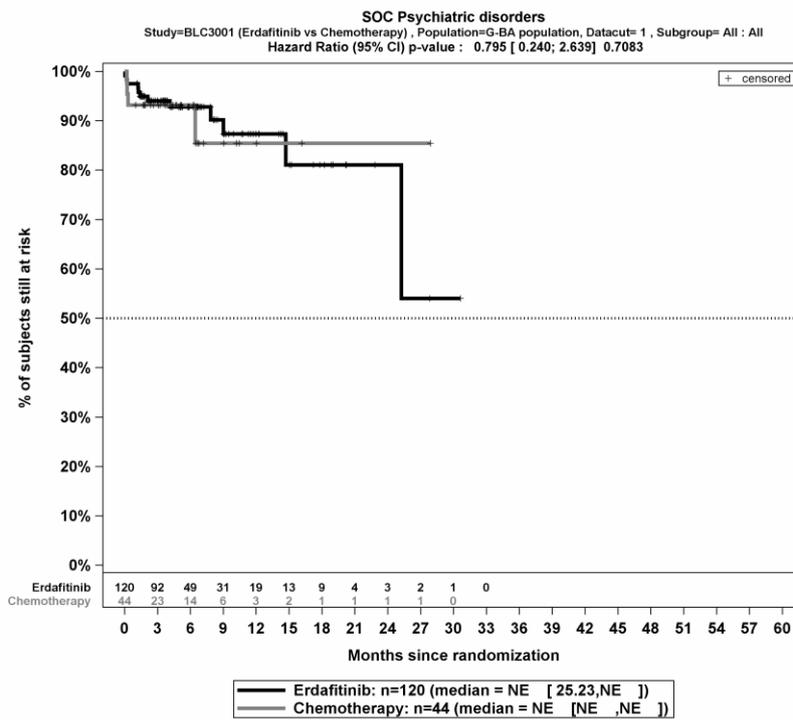
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* in der Studie THOR



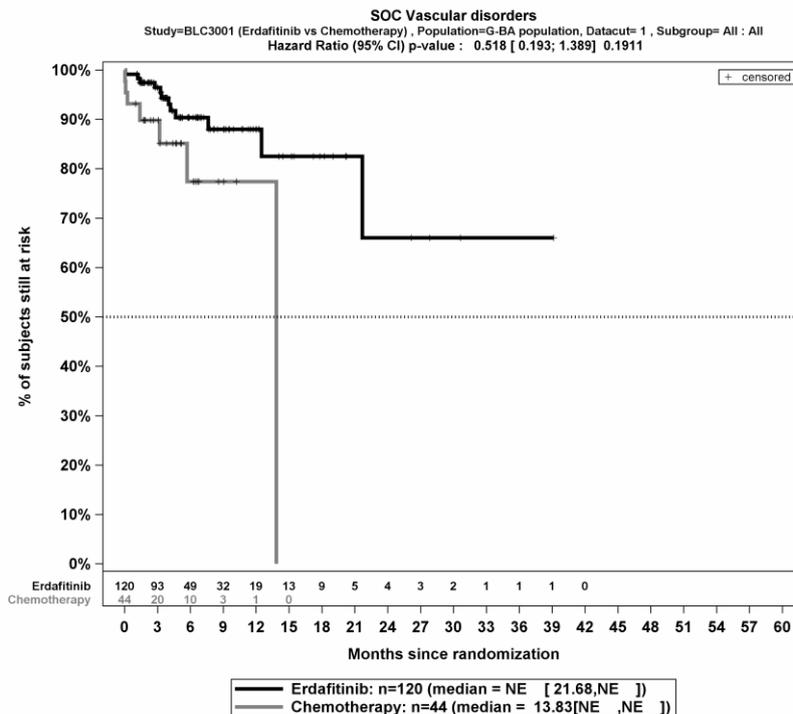
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – PT Arthralgie* in der Studie THOR



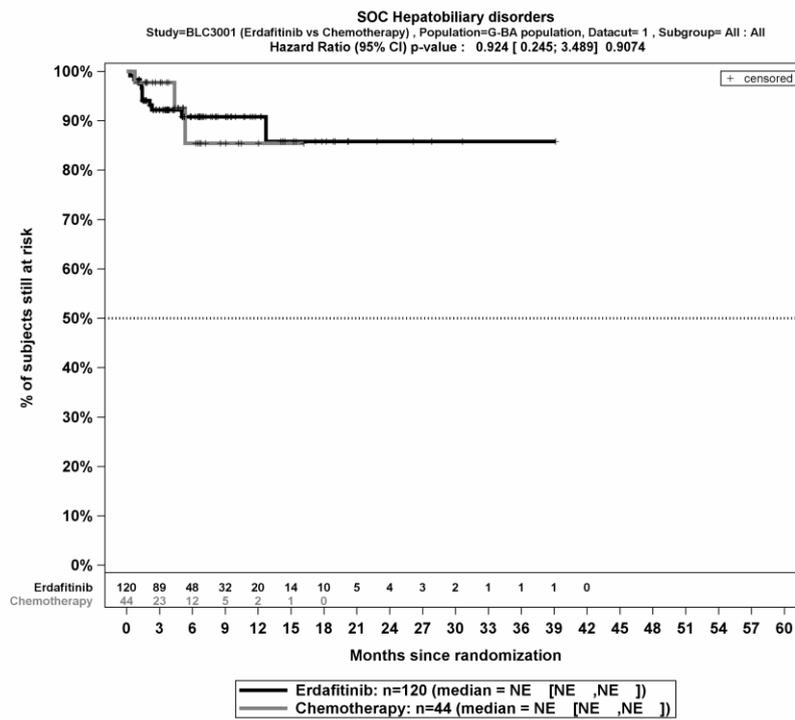
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad) – SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* in der Studie THOR



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad)* – *SOC Psychiatrische Erkrankungen* in der Studie THOR

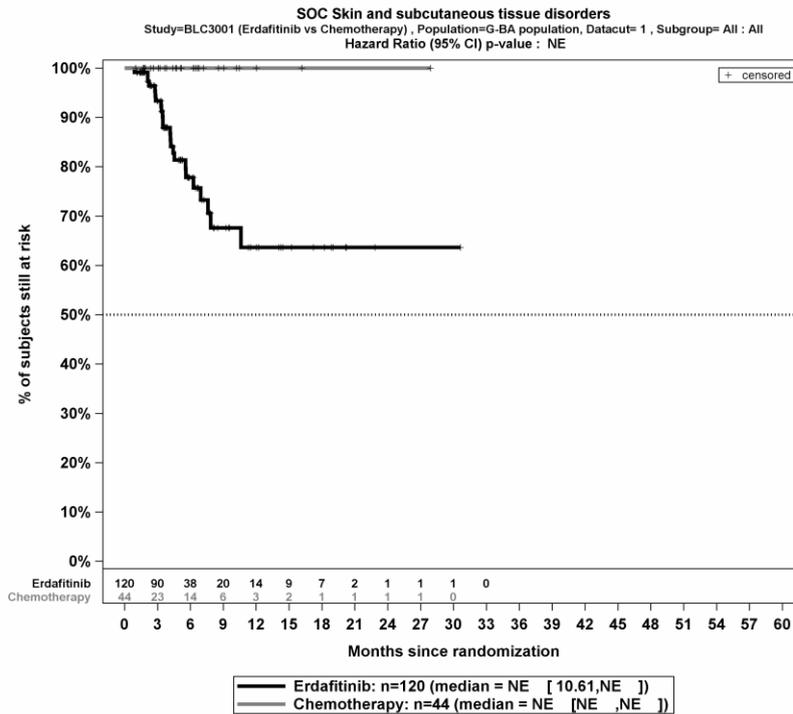


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad)* – *SOC Gefäßerkrankungen* in der Studie THOR

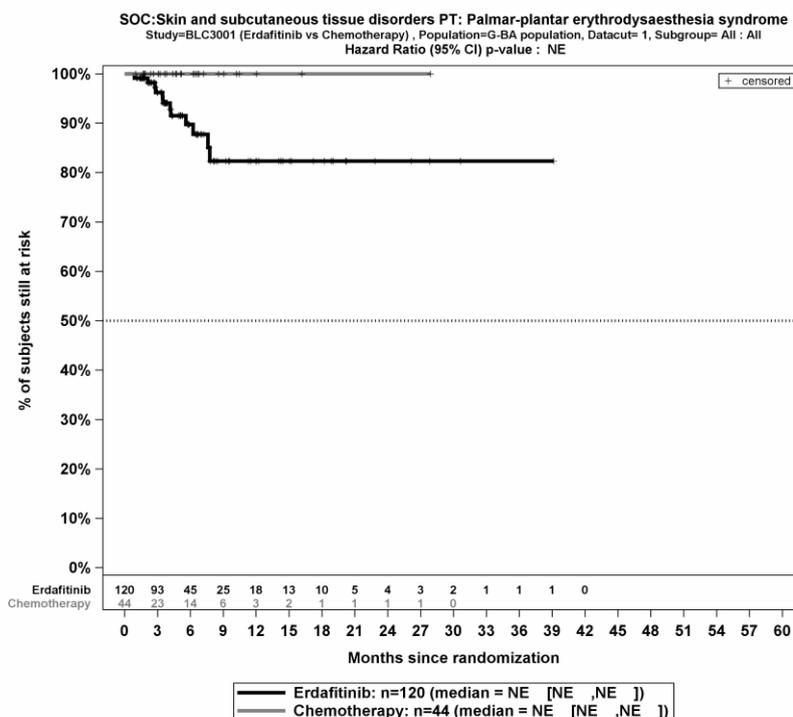


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE (unabhängig vom Schweregrad)* – SOC Leber- und Gallenerkrankungen in der Studie THOR

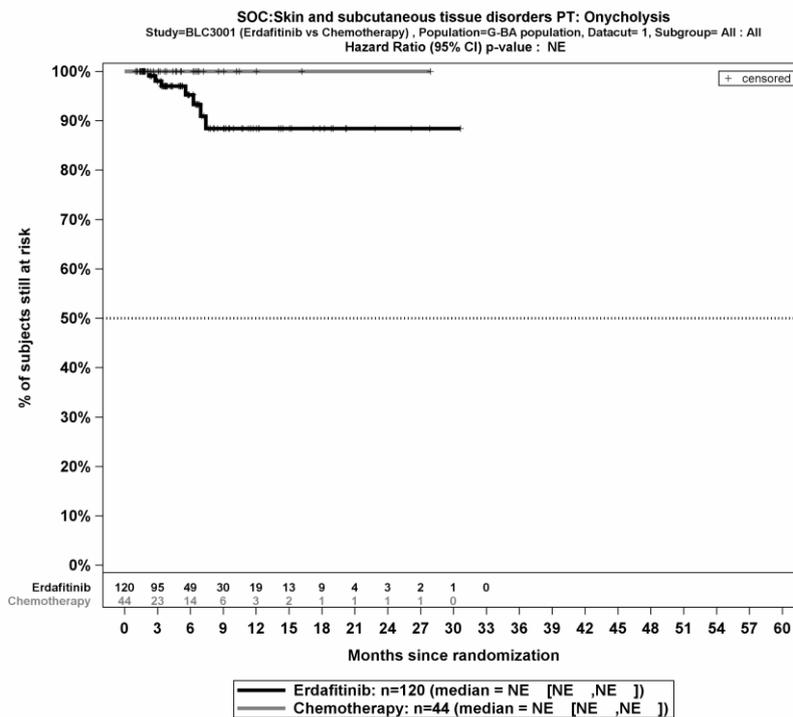
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)



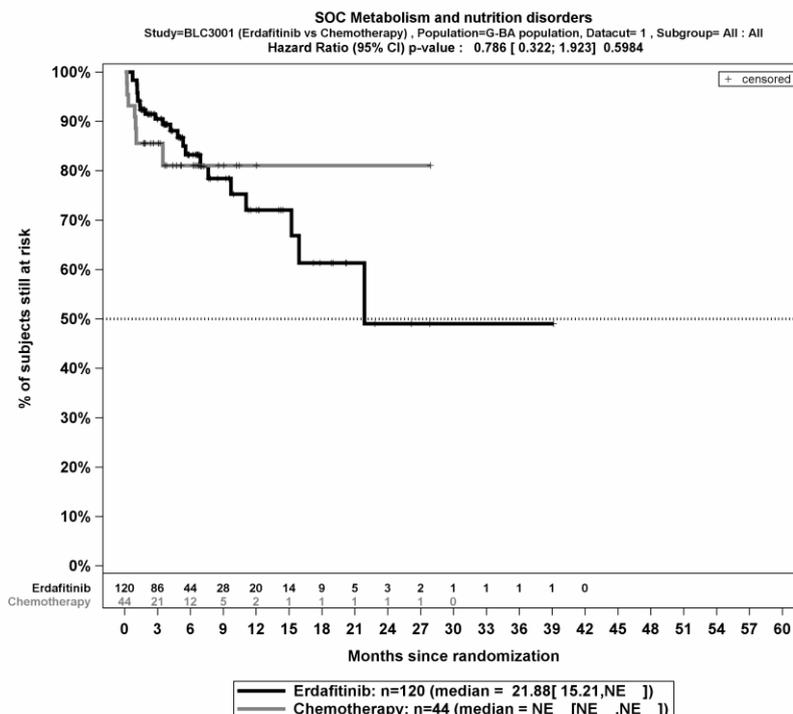
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) –SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus der Studie THOR



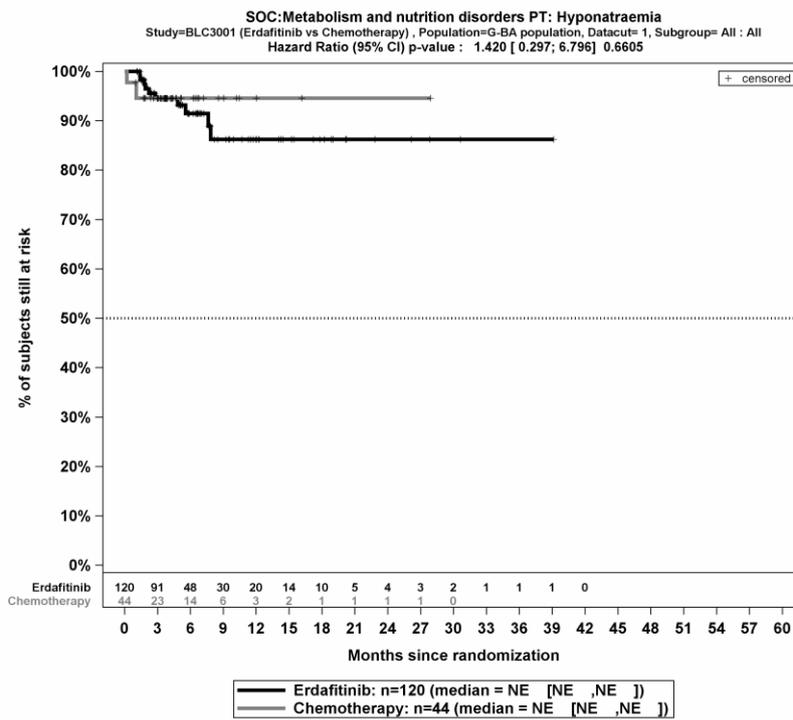
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) –PT Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom aus der Studie THOR



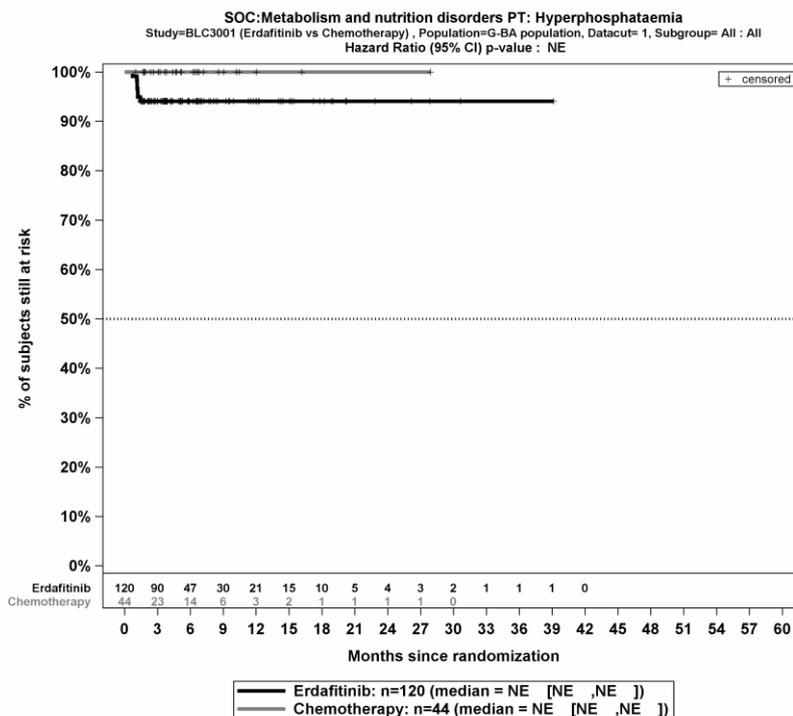
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) –PT Onycholyse* aus der Studie THOR



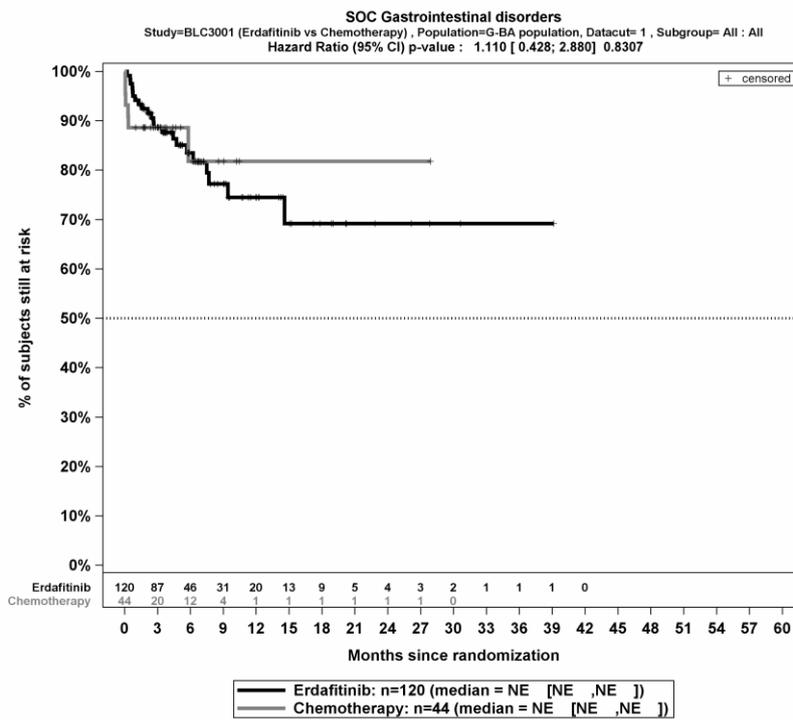
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) –SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* aus der Studie THOR



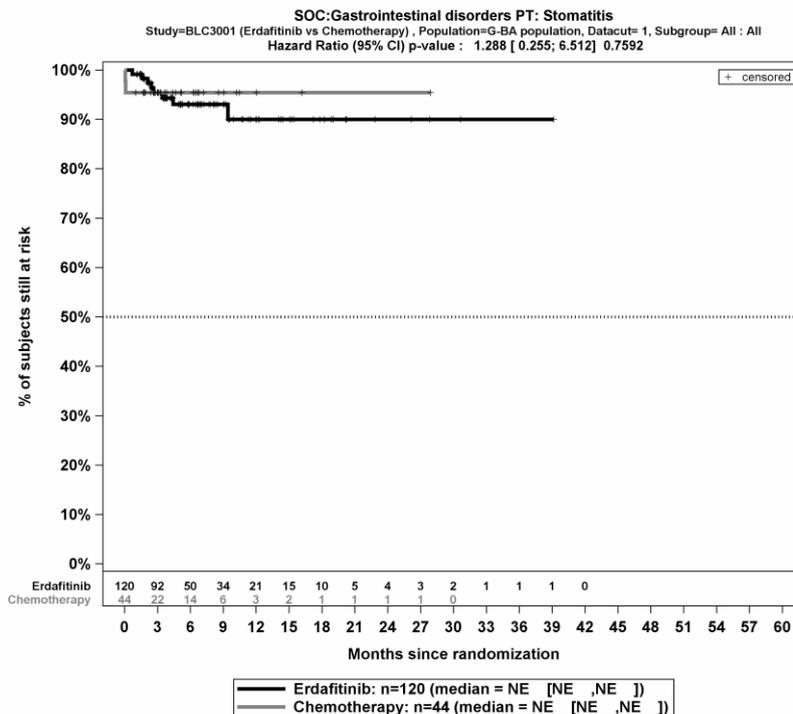
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Hyponatriämie* aus der Studie THOR



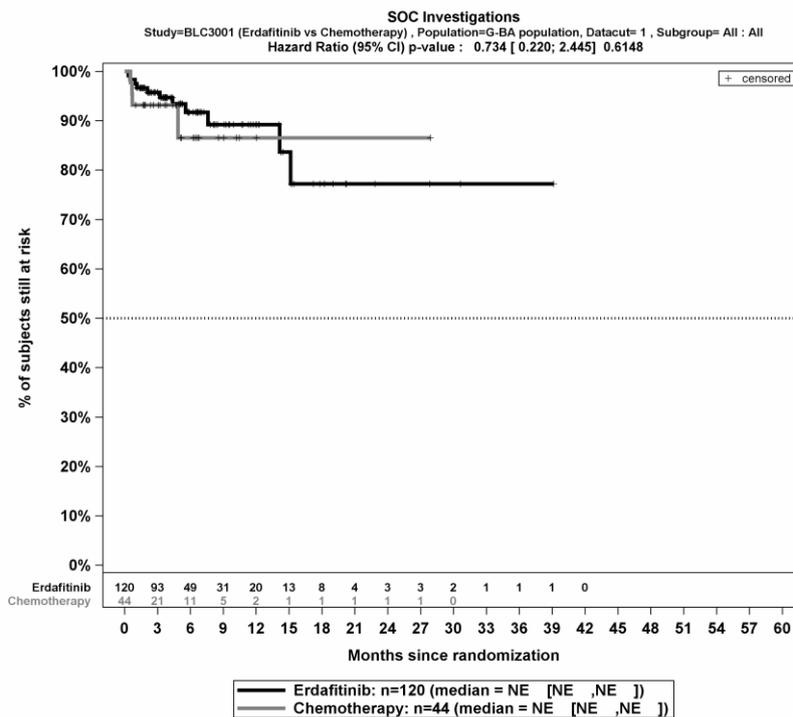
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Hyperphosphatämie* aus der Studie THOR



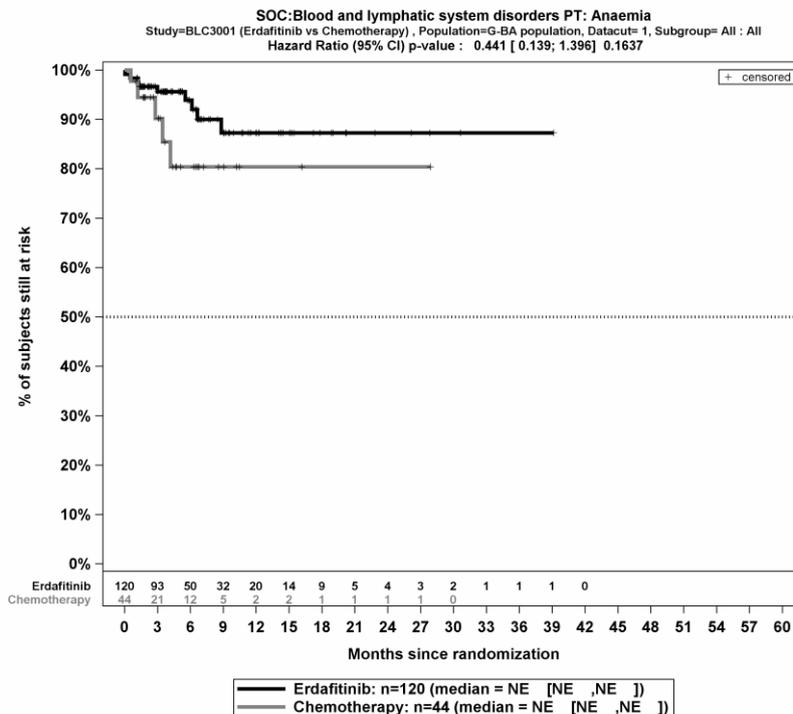
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* aus der Studie THOR



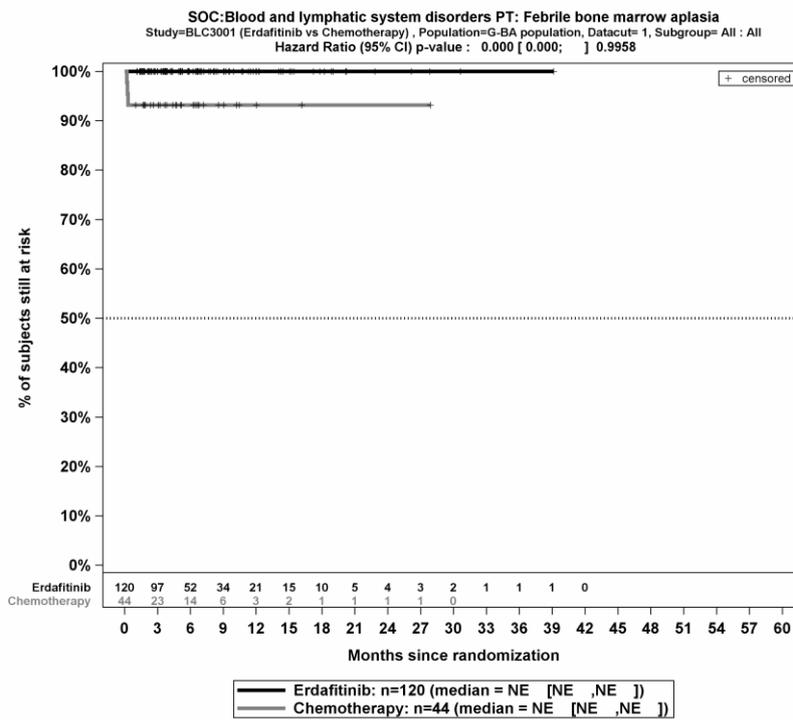
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Stomatitis* aus der Studie THOR



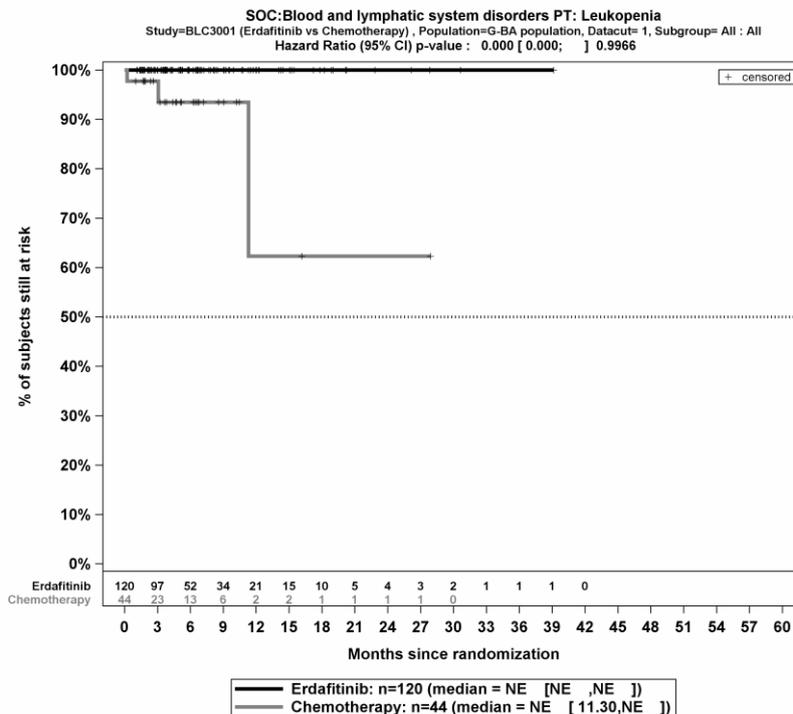
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* – *SOC Untersuchungen* aus der Studie THOR



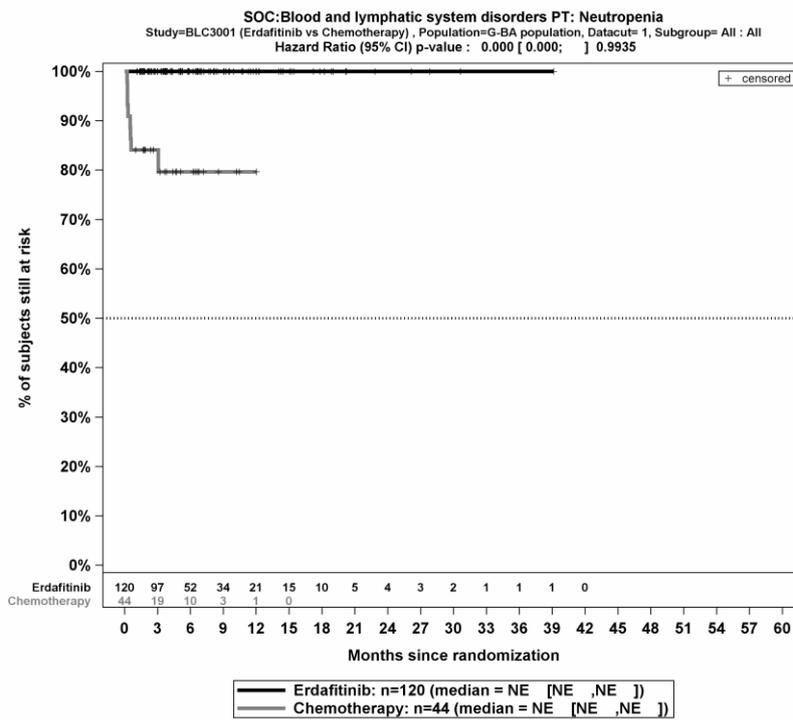
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* – *PT Anämie* aus der Studie THOR



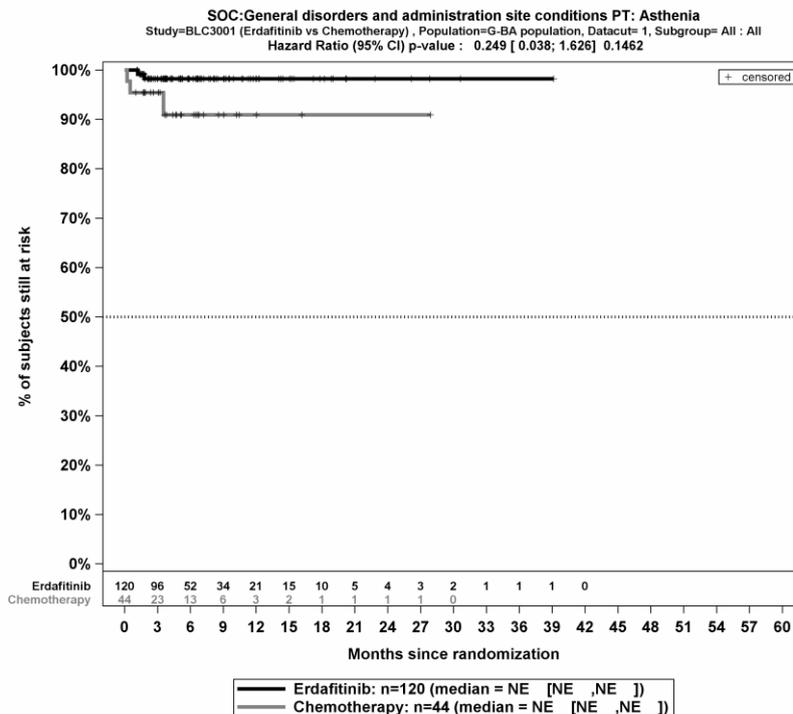
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Febrile Knochenmarksaplasie* aus der Studie THOR



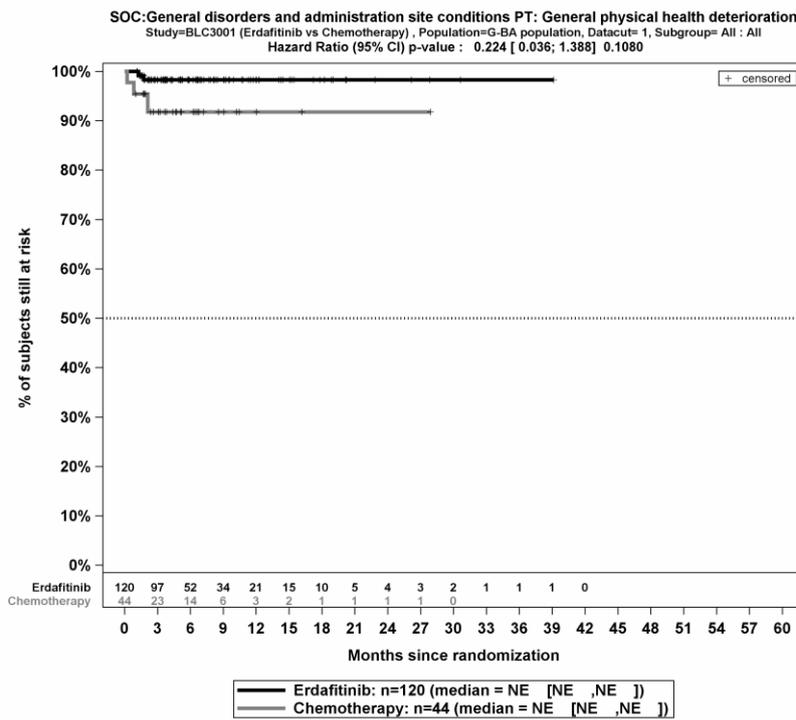
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Leukopenie* aus der Studie THOR



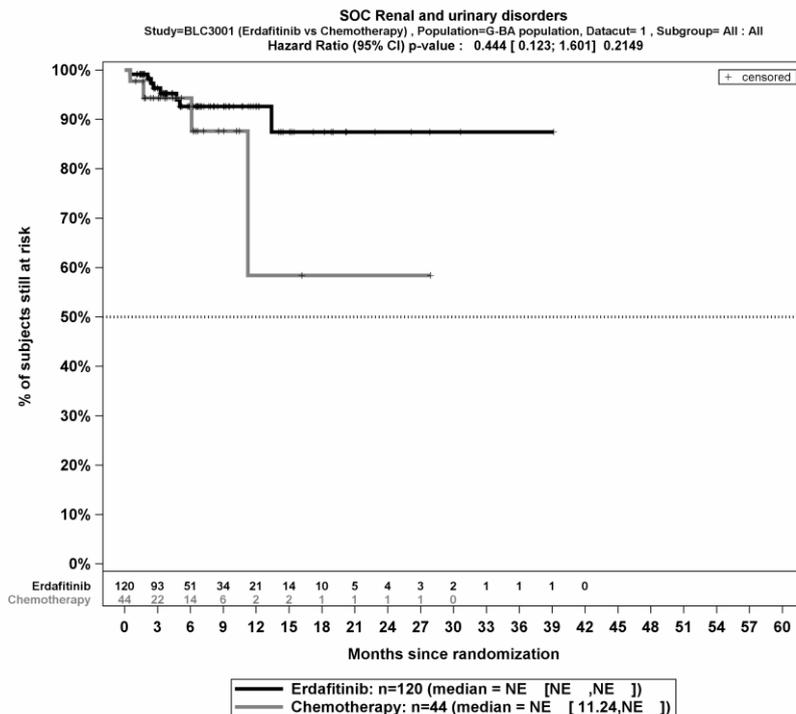
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Neutropenie* aus der Studie THOR



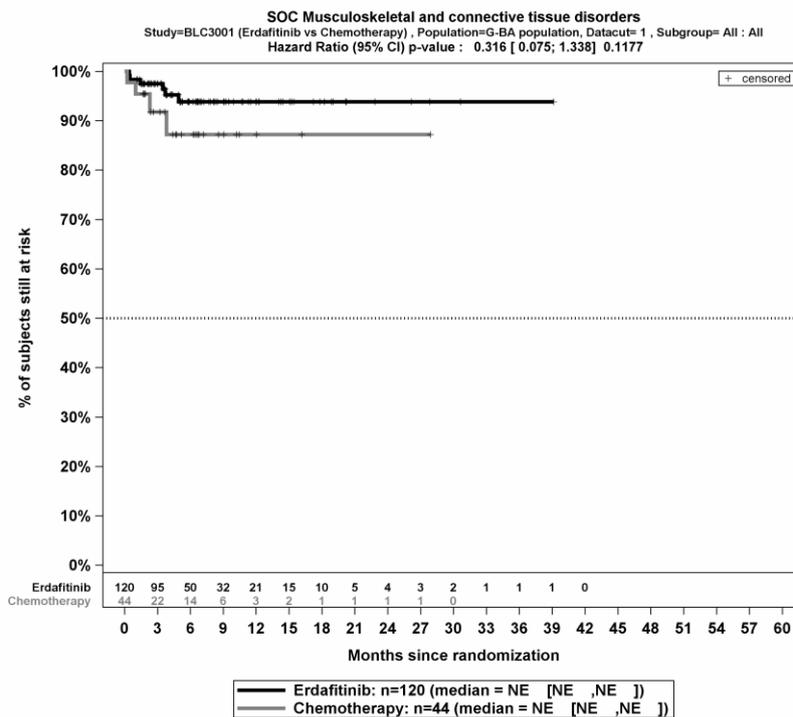
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Asthenie* aus der Studie THOR



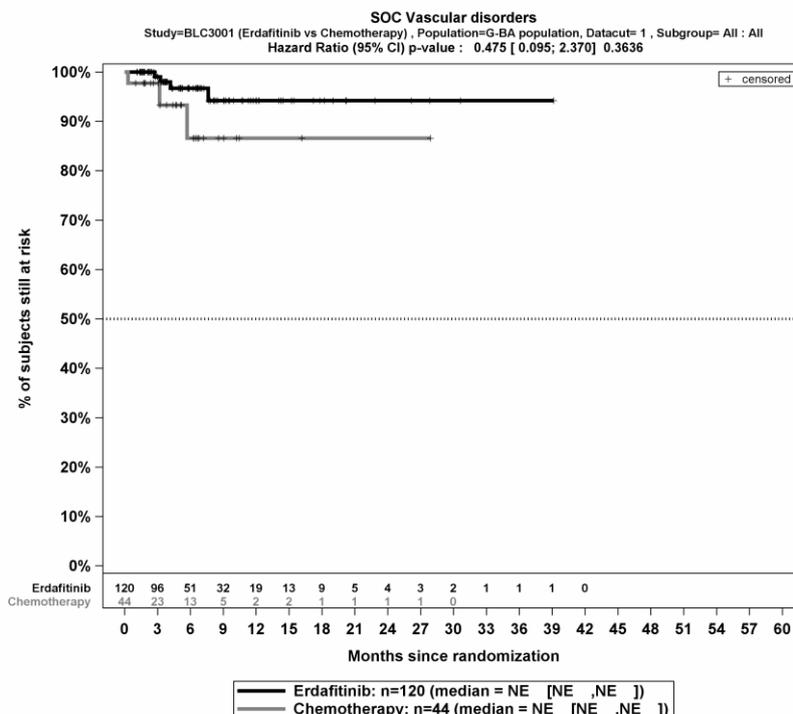
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes* aus der Studie THOR



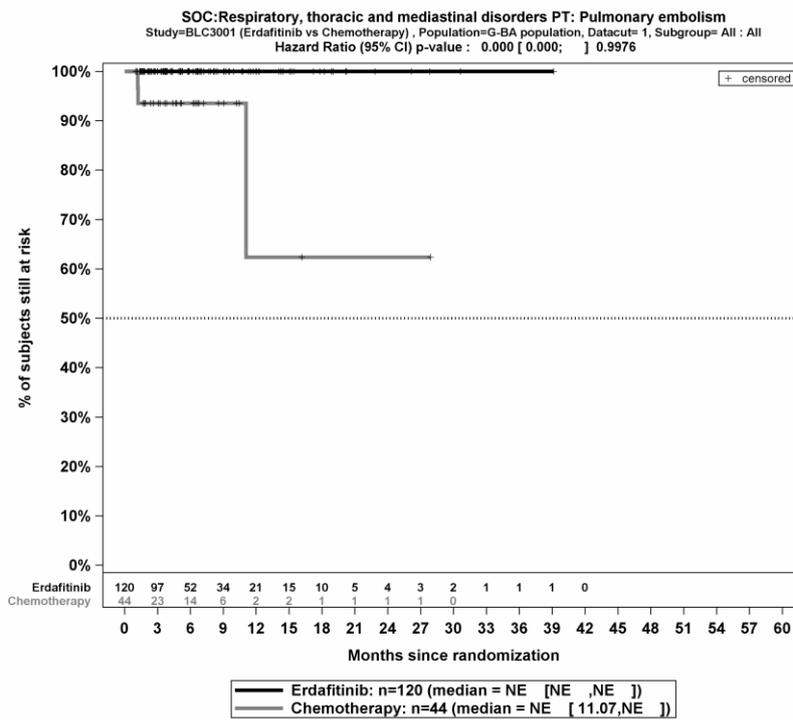
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* aus der Studie THOR



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* – SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* aus der Studie THOR

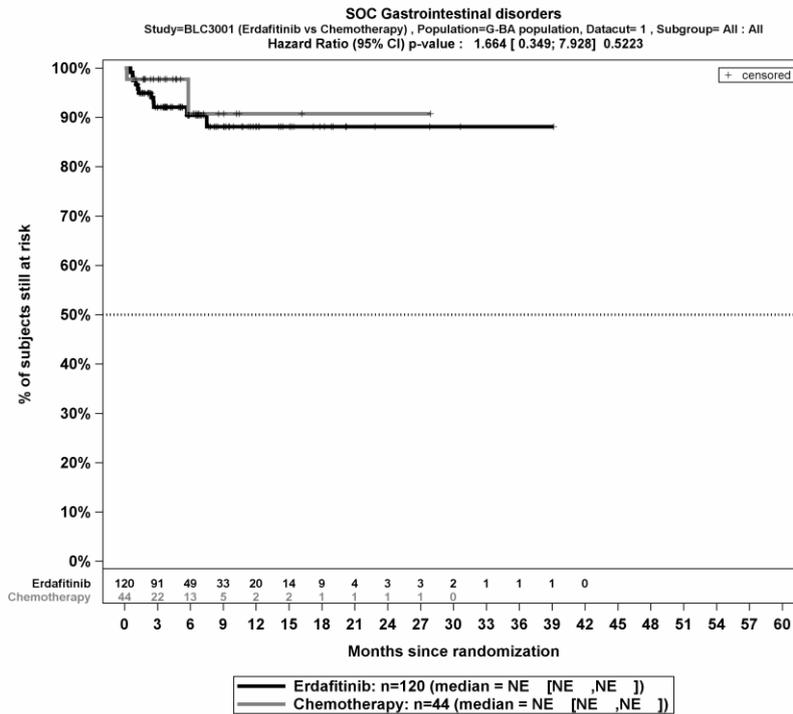


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* – SOC *Gefäßerkrankungen* aus der Studie THOR

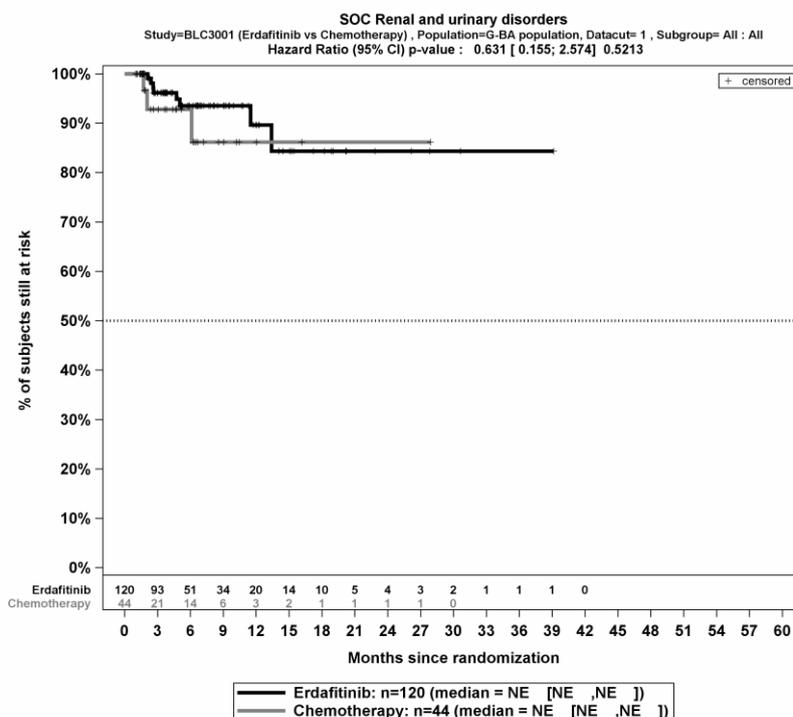


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PT Lungenembolie* aus der Studie THOR

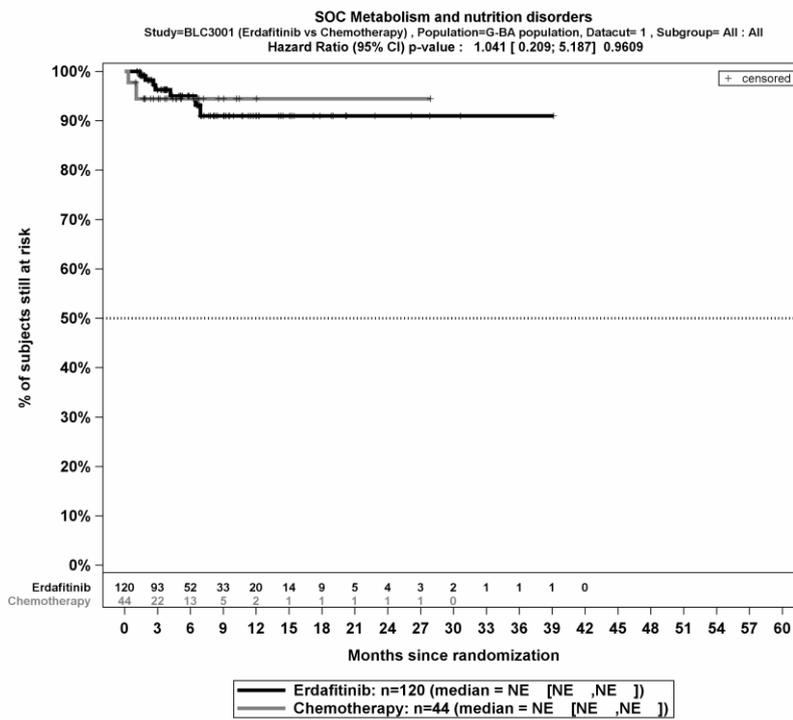
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwerwiegende UE



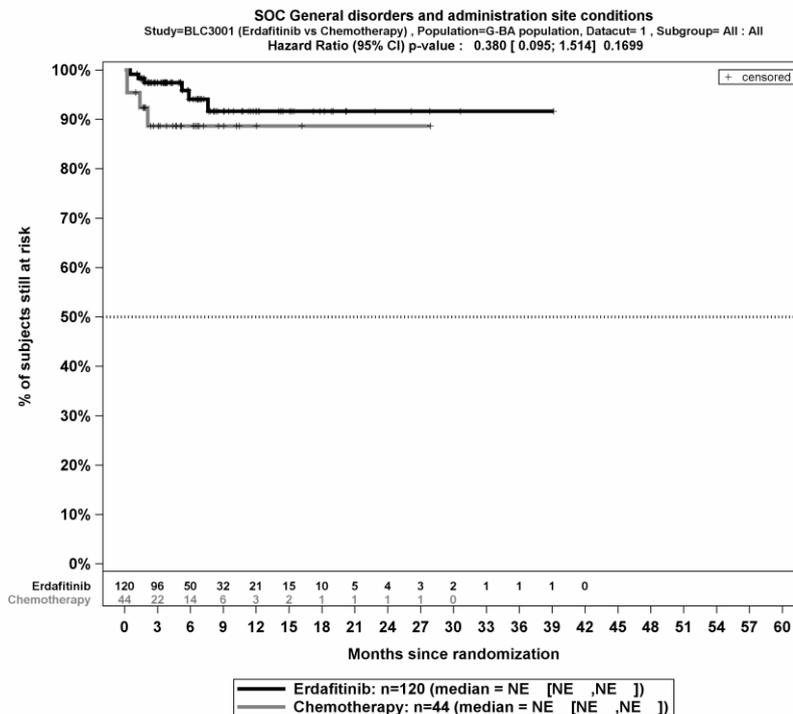
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* aus der Studie THOR



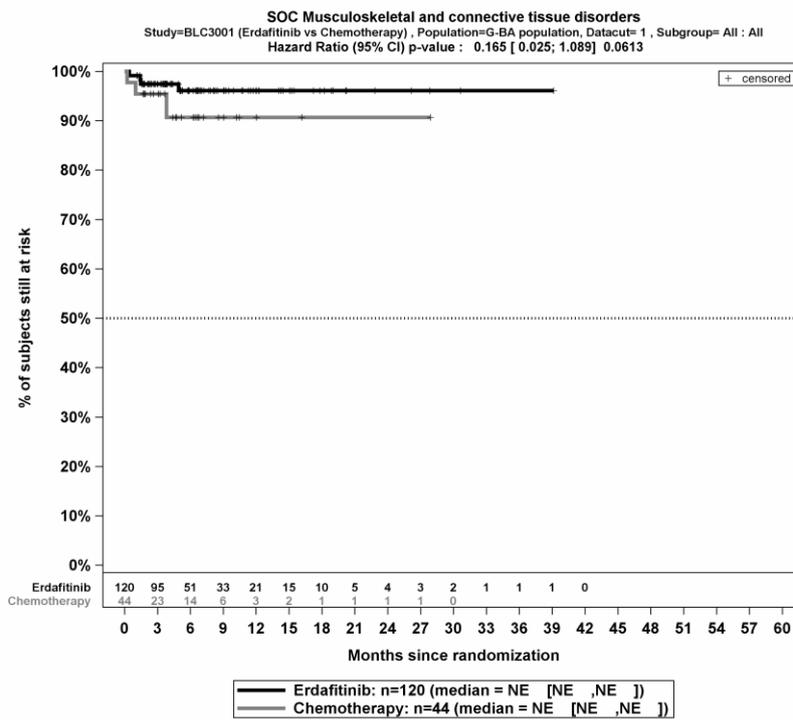
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* aus der Studie THOR



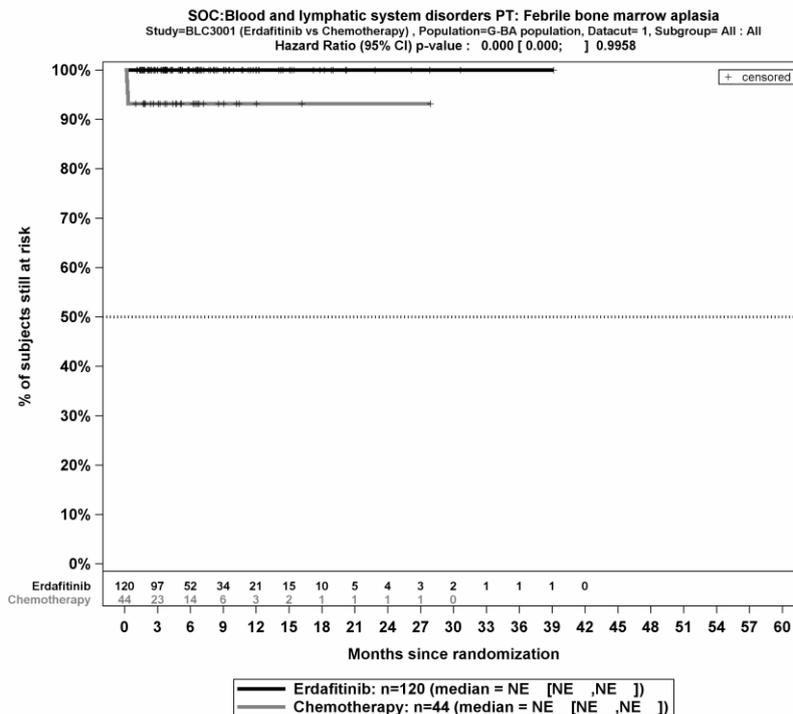
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* aus der Studie THOR



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* aus der Studie THOR

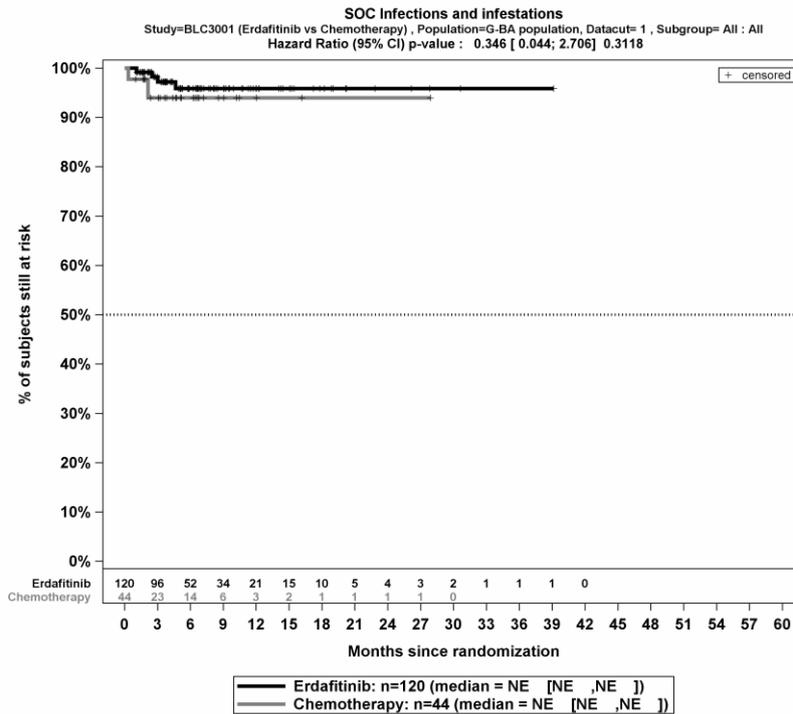


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* aus der Studie THOR

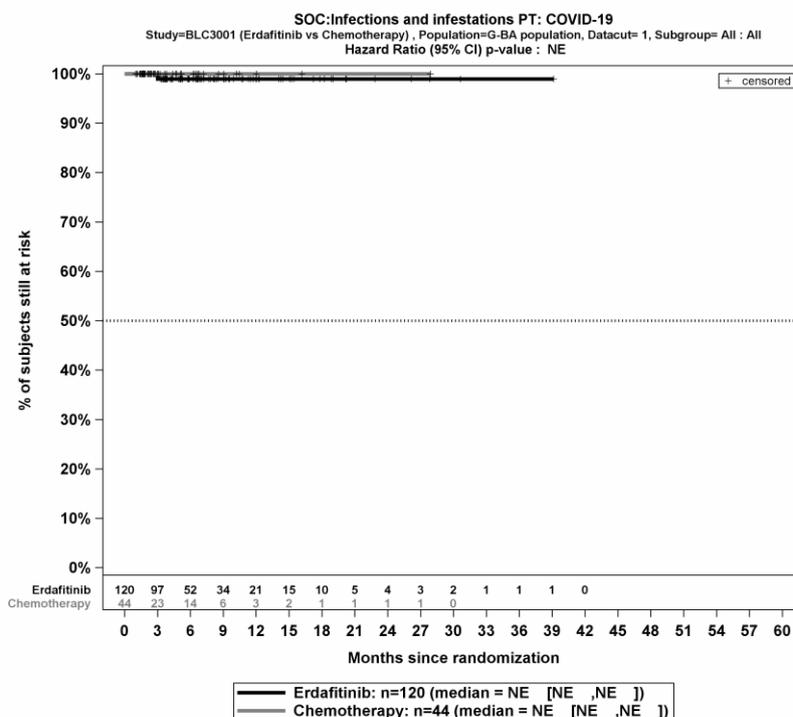


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – PT Febrile Knochenmarksaplasie* aus der Studie THOR

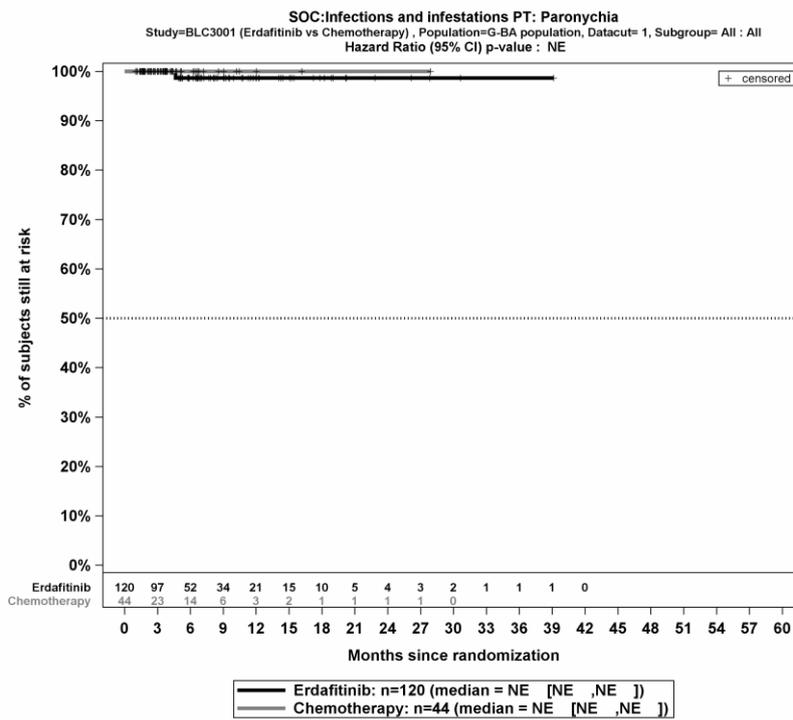
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen



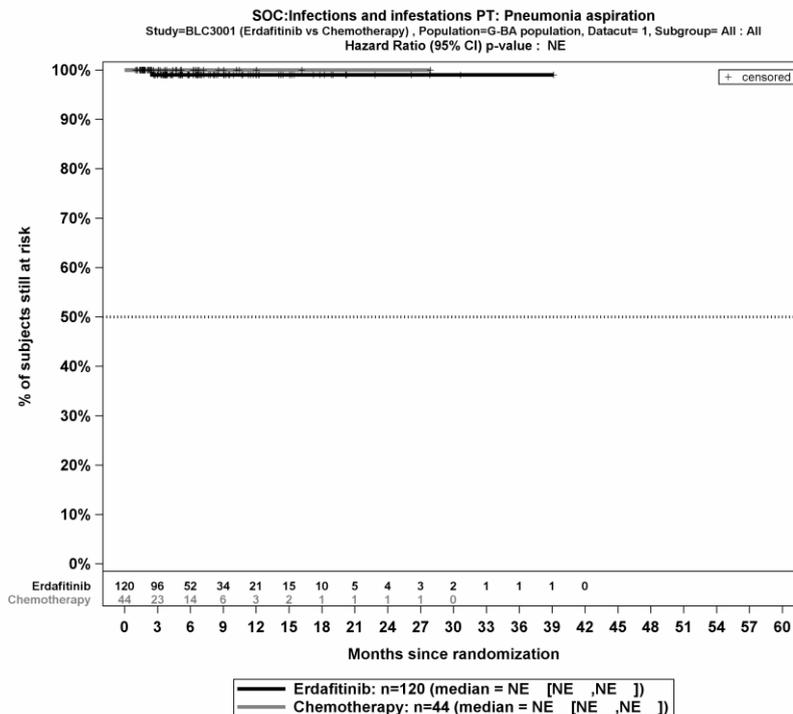
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus der Studie THOR



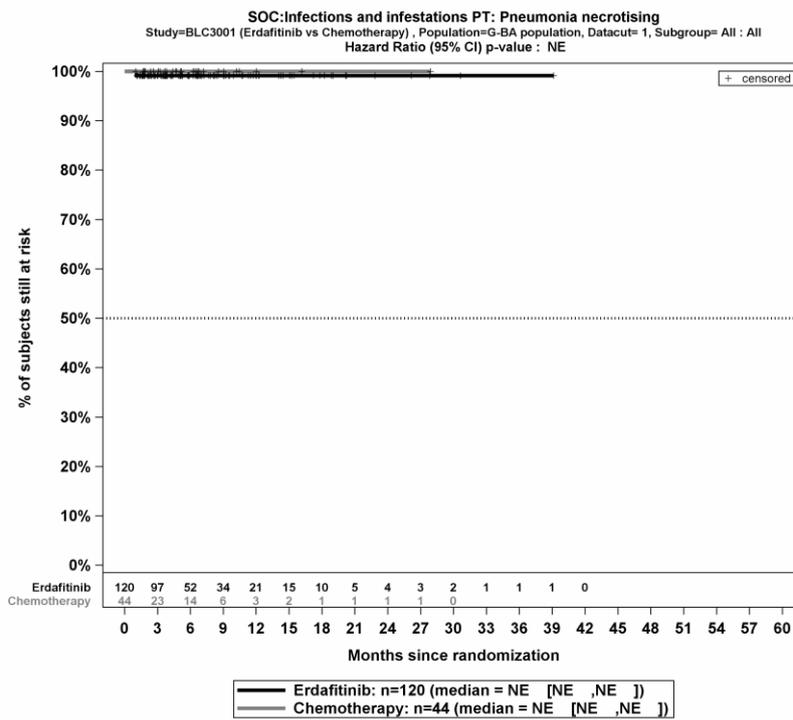
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen – PT COVID-19 aus der Studie THOR



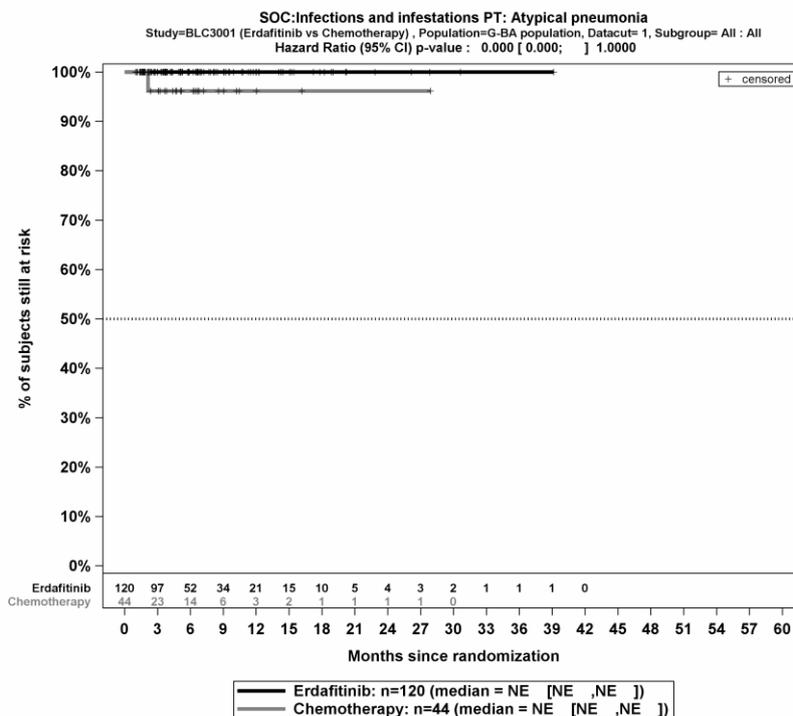
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – PT Paronychie* aus der Studie THOR



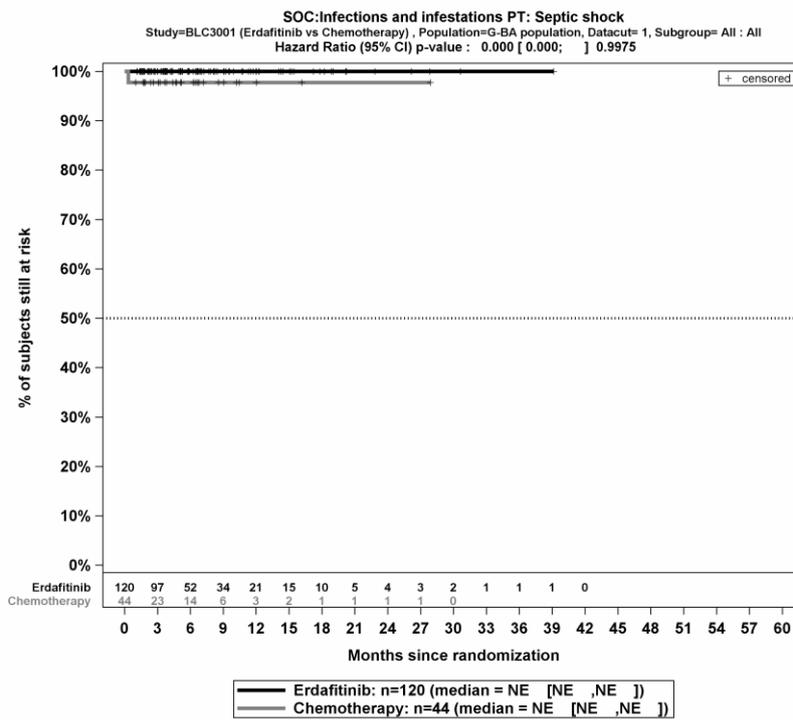
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – PT Aspirationspneumonie* aus der Studie THOR



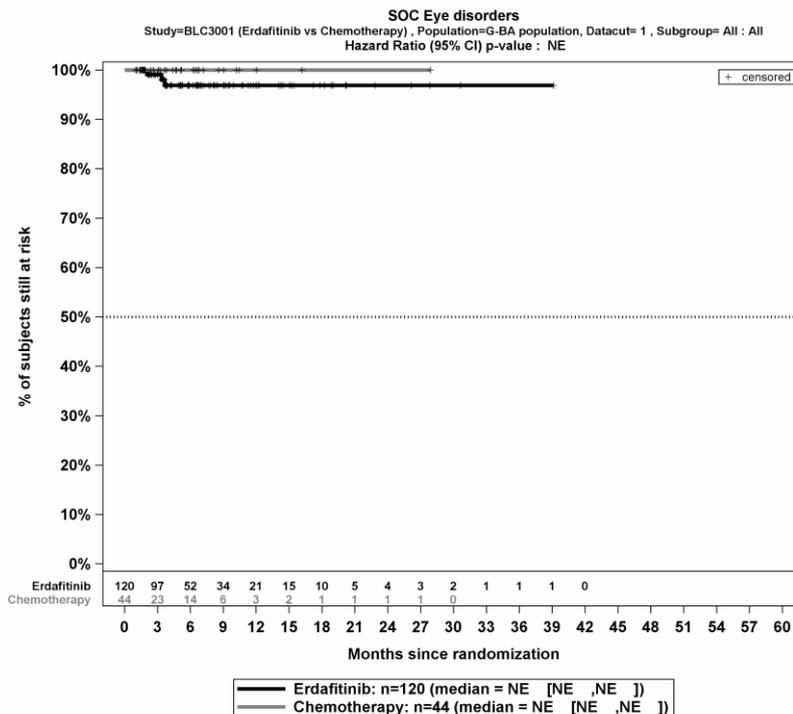
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – PT Pneumonie nekrotisierend* aus der Studie THOR



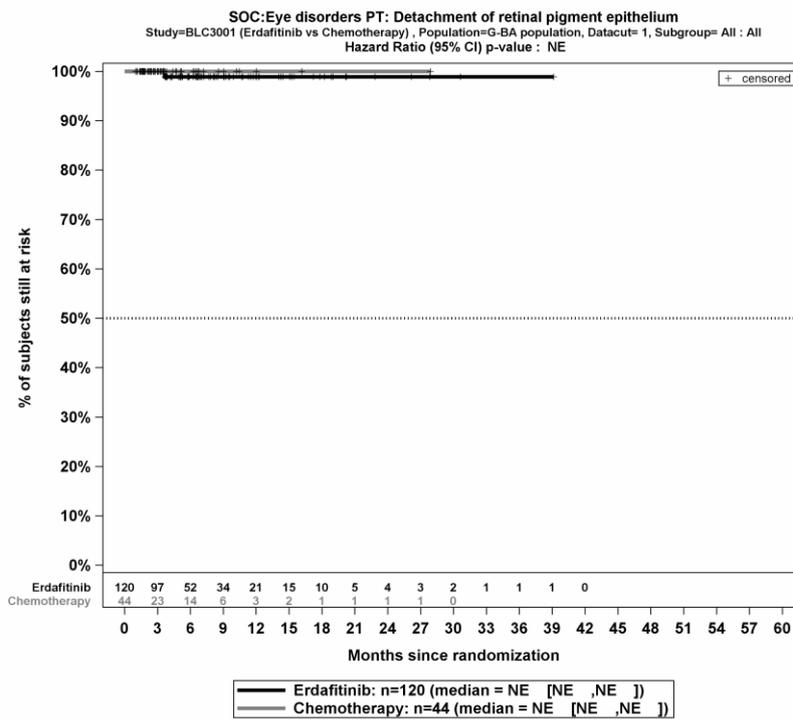
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – PT Atypische Pneumonie* aus der Studie THOR



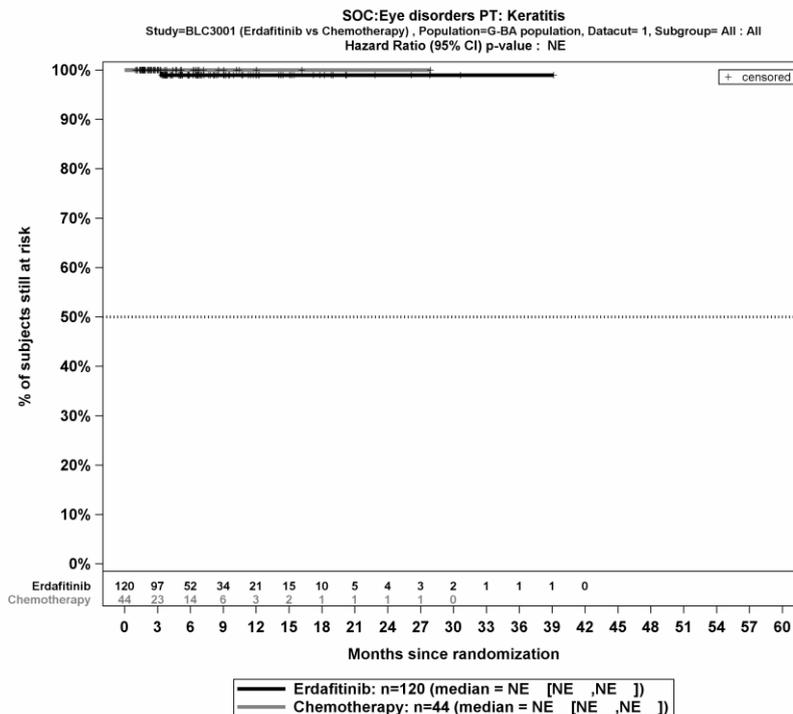
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – PT Septischer Schock* aus der Studie THOR



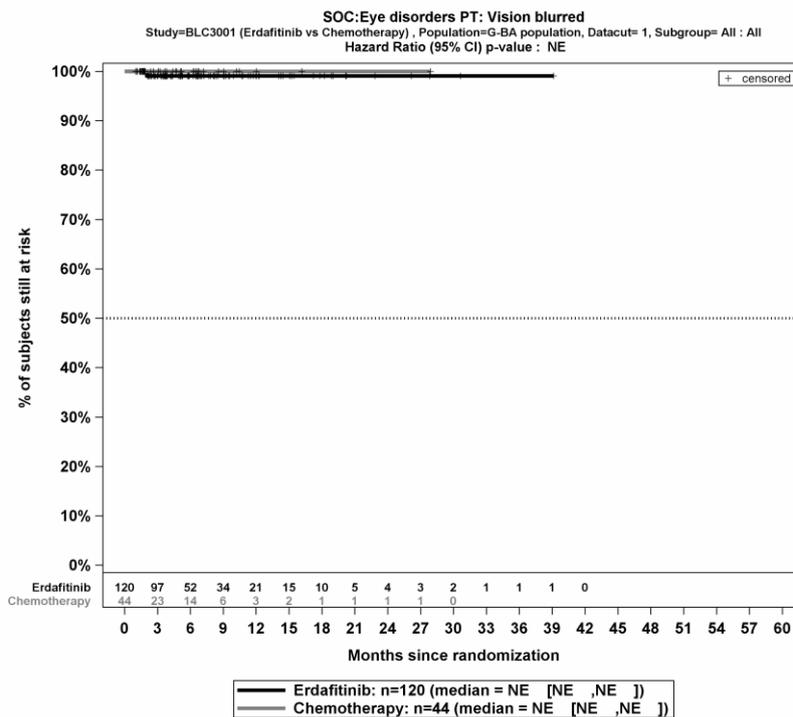
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Augenerkrankungen* aus der Studie THOR



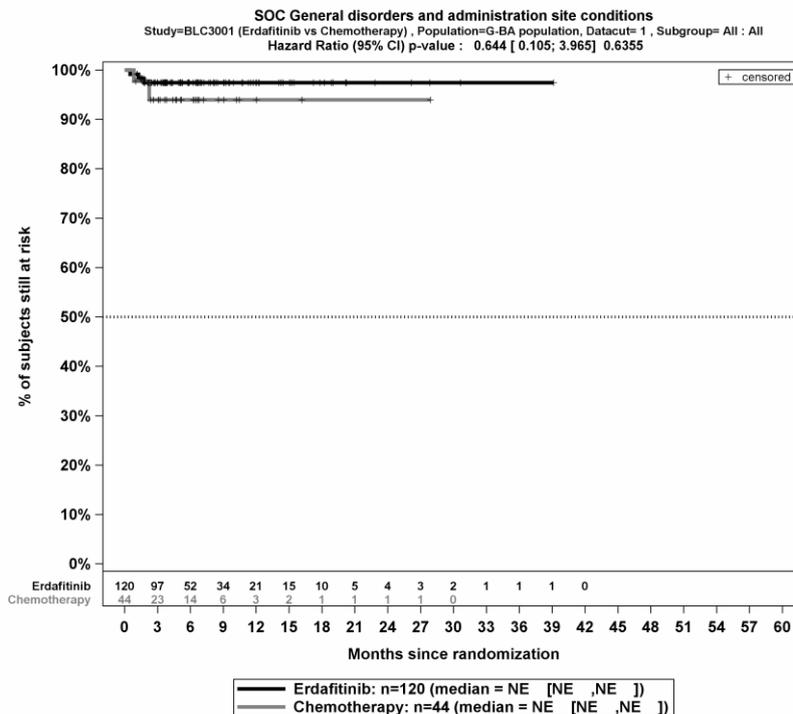
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – PT Abhebung des retinalen Pigmentepithels* aus der Studie THOR



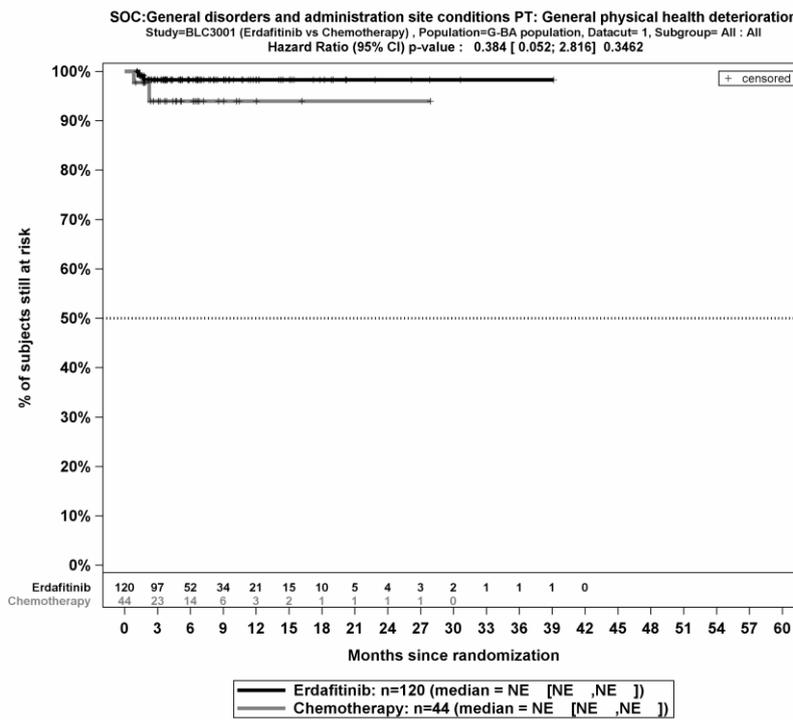
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – PT Keratitis* aus der Studie THOR



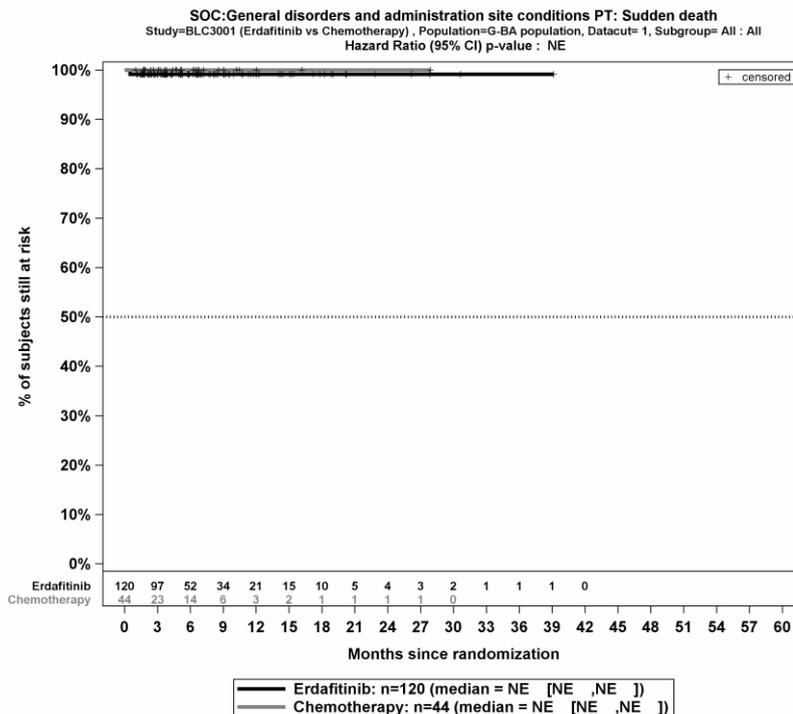
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – PT Sehen verschwommen* aus der Studie THOR



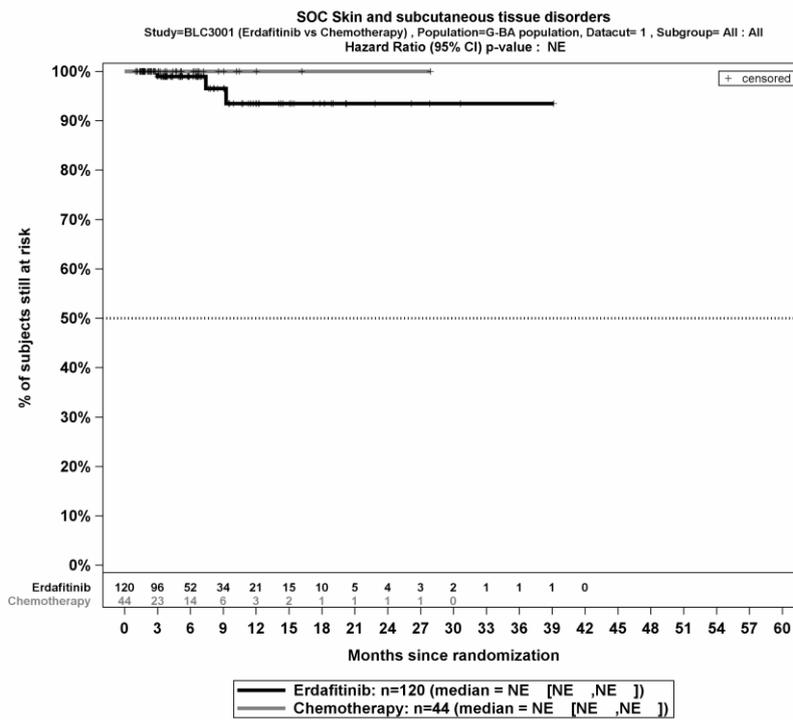
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* aus der Studie THOR



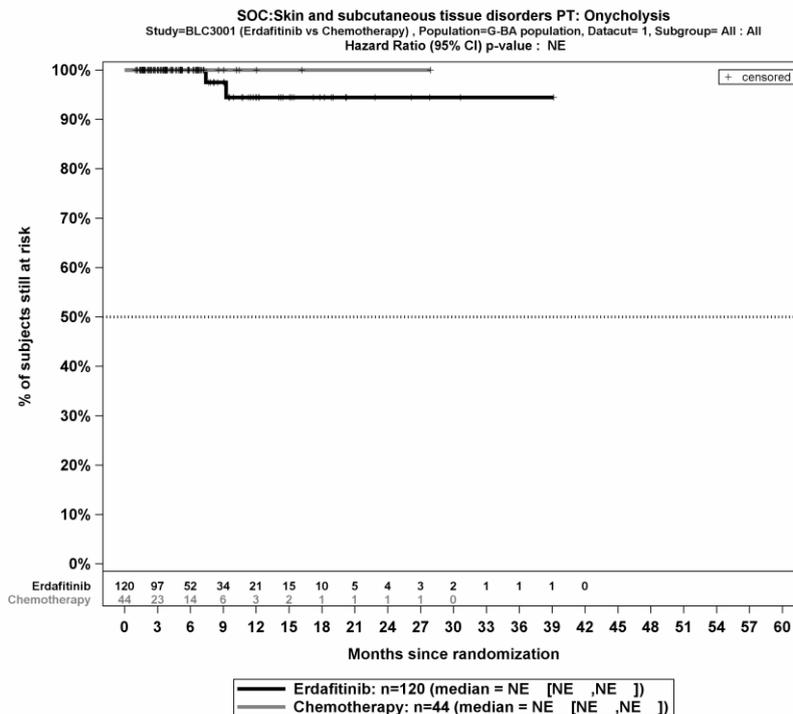
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes* aus der Studie THOR



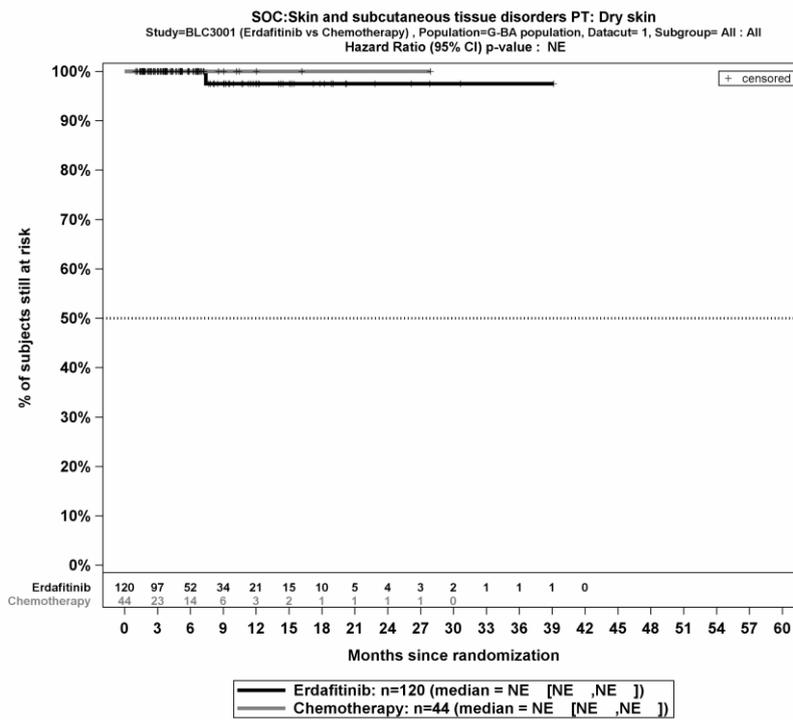
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – PT Plötzlicher Tod* aus der Studie THOR



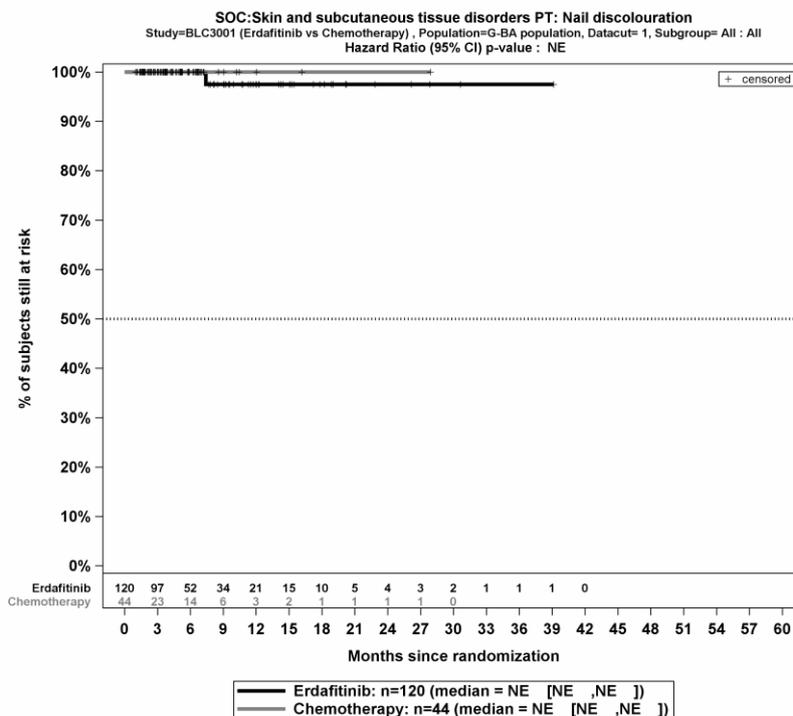
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* – SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* aus der Studie THOR



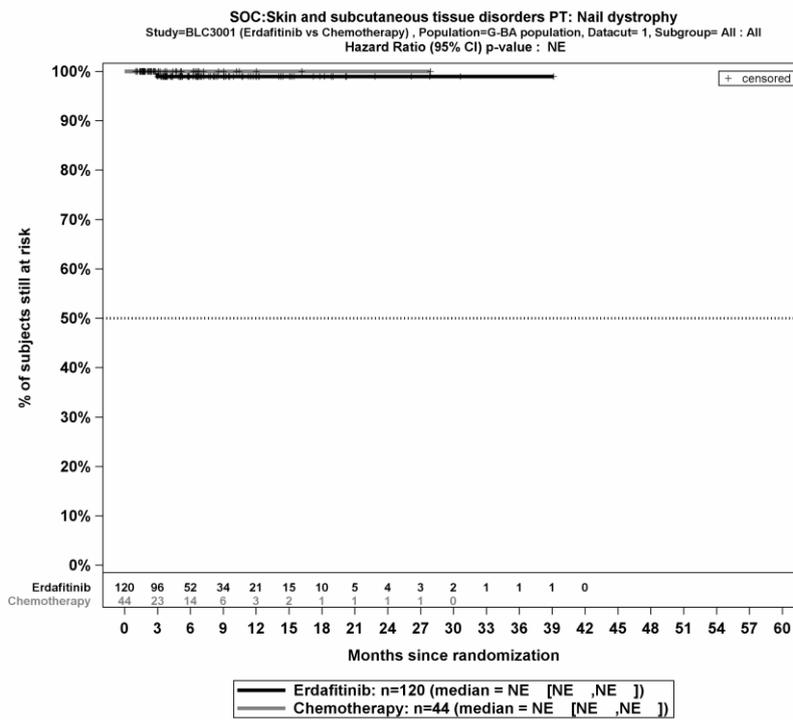
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* – PT *Onycholyse* aus der Studie THOR



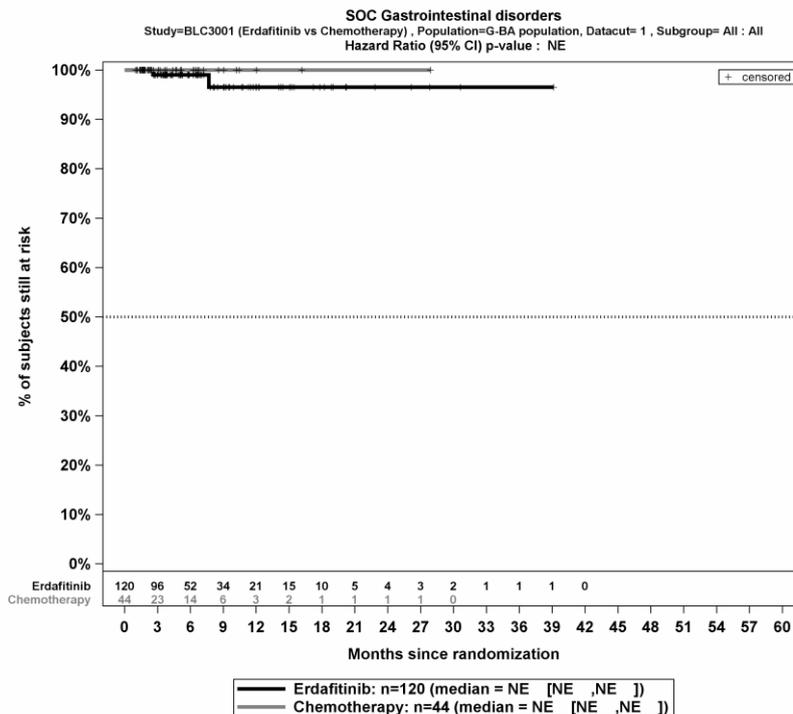
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – PT Trockene Haut* aus der Studie THOR



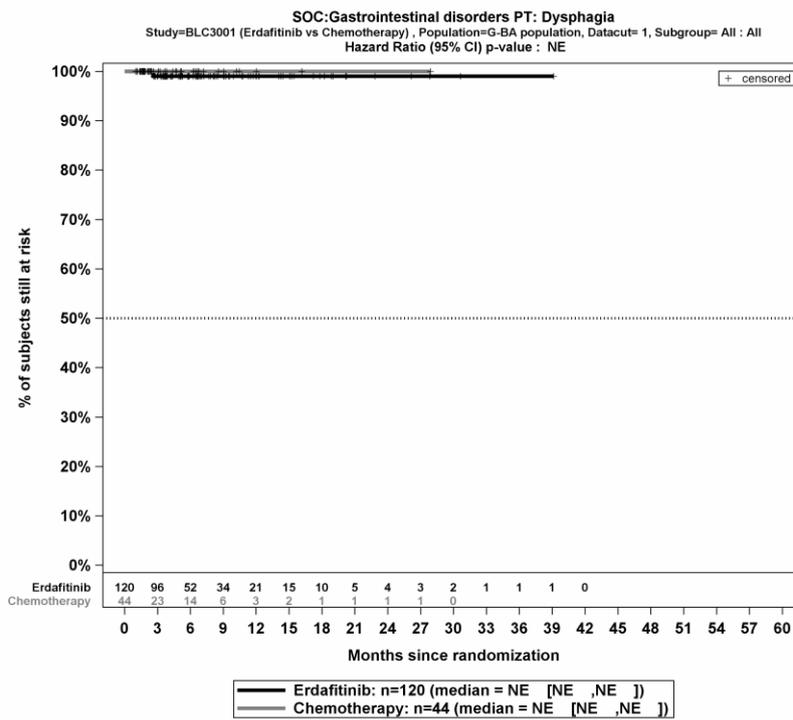
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – PT Nagelverfärbung* aus der Studie THOR



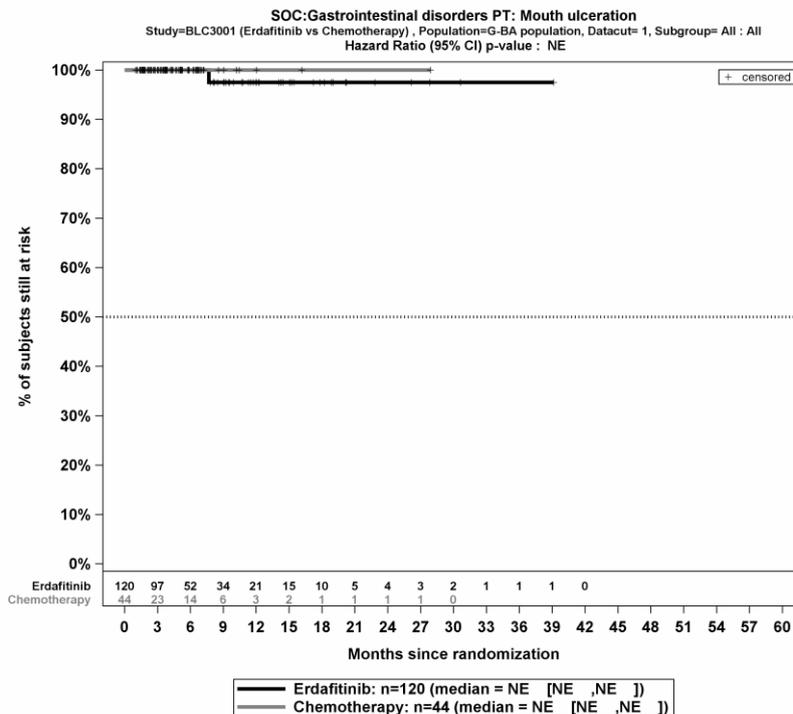
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – PT Nageldystrophie* aus der Studie THOR



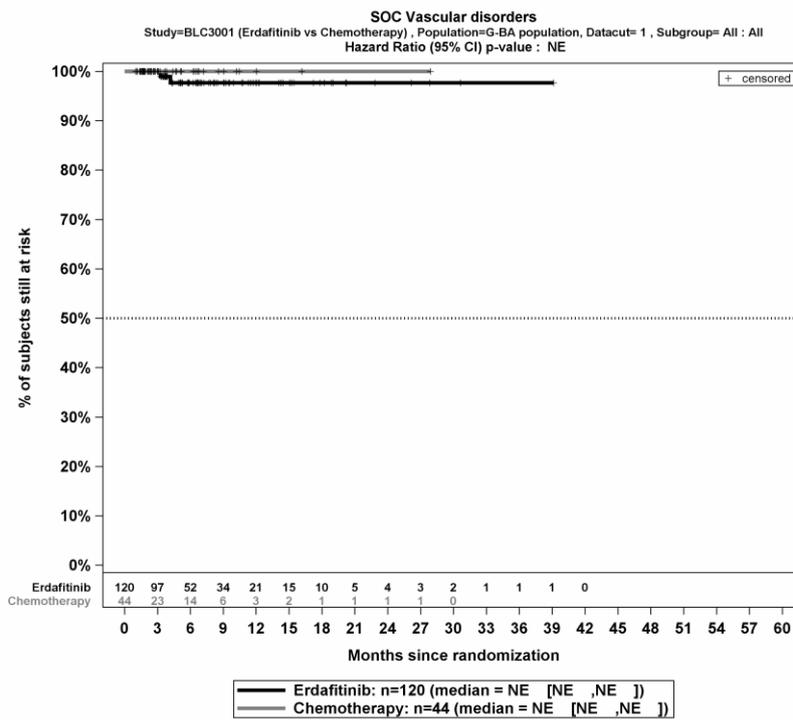
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* aus der Studie THOR



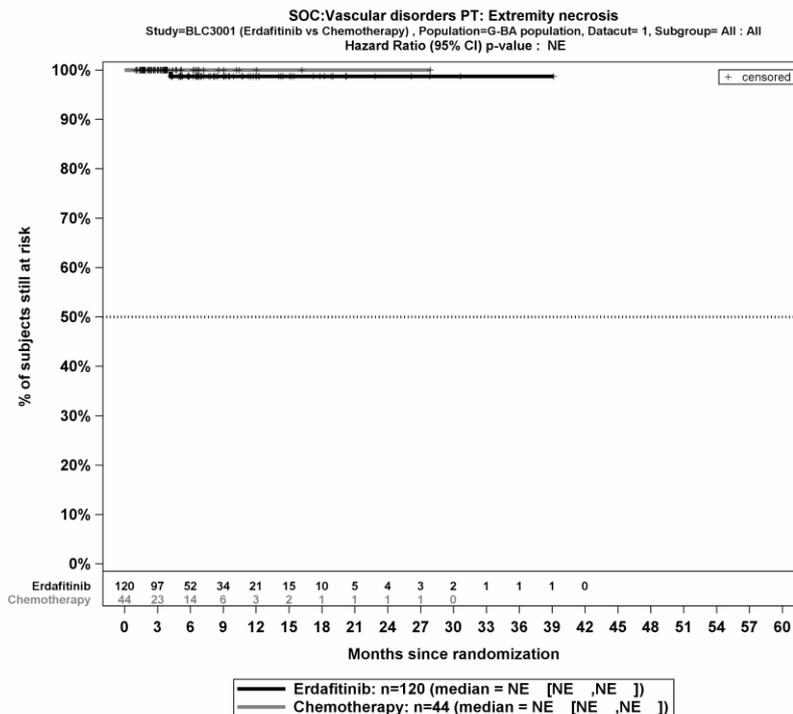
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – PT Dysphagie* aus der Studie THOR



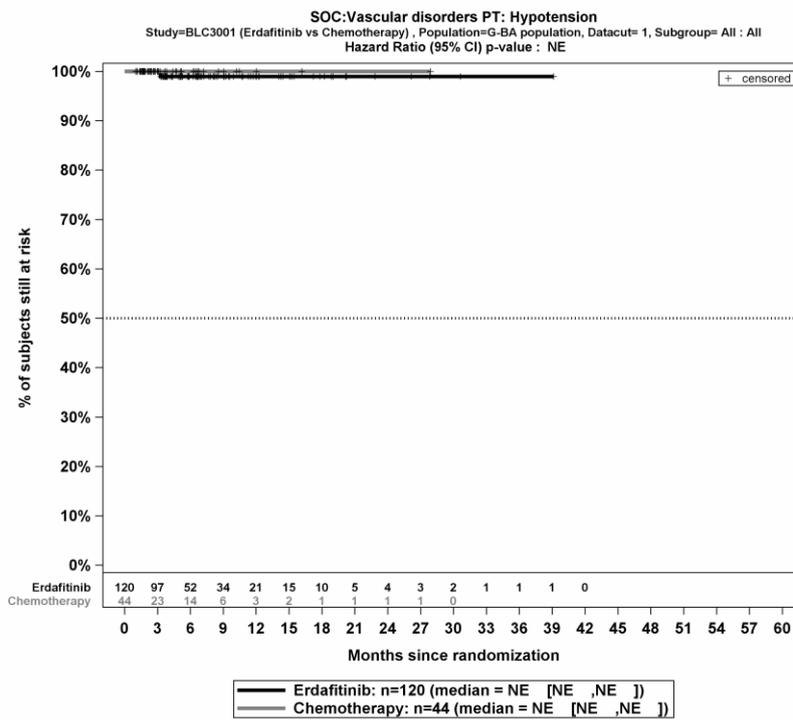
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – PT Mundulzeration* aus der Studie THOR



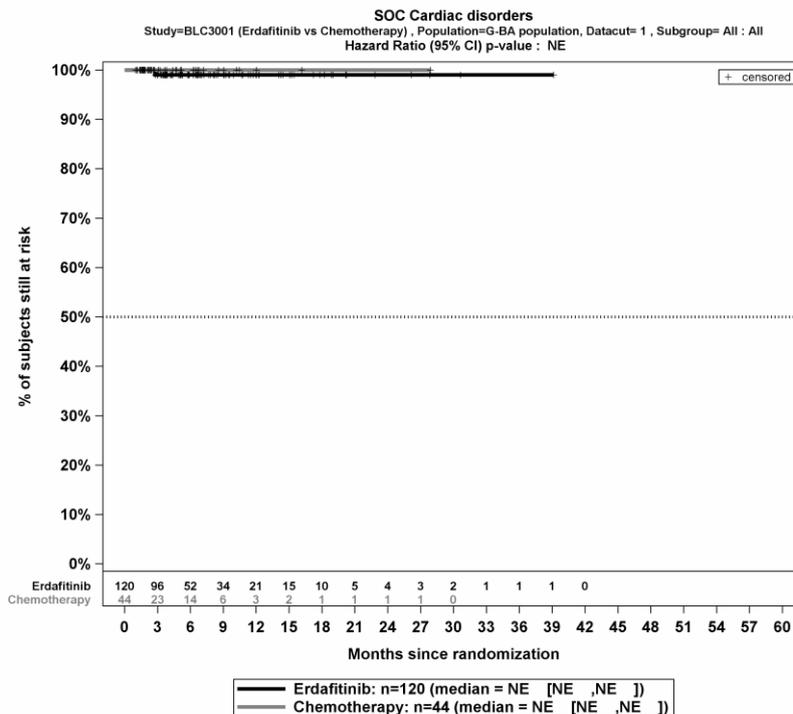
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* – SOC *Gefäßerkrankungen* aus der Studie THOR



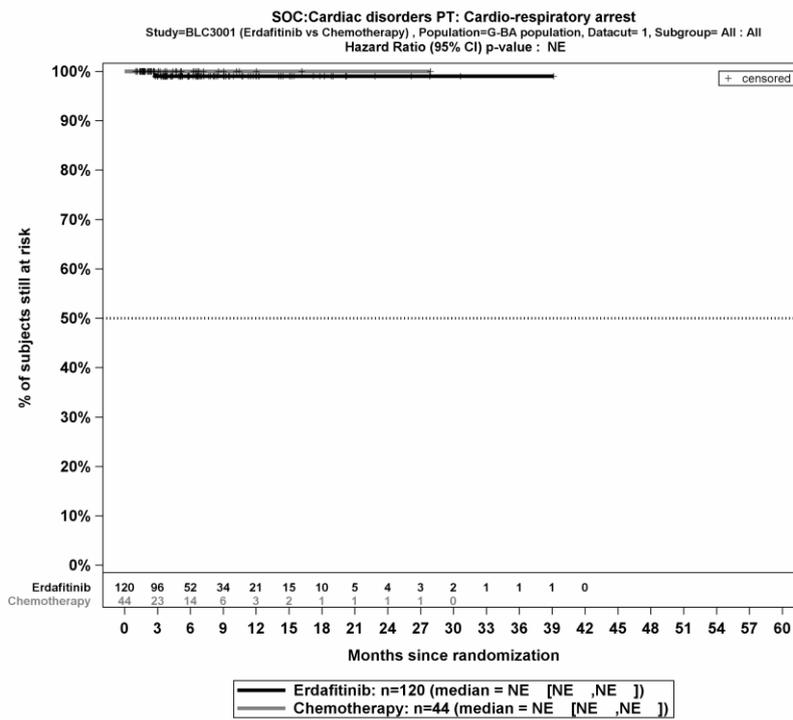
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* – PT *Nekrose einer Extremität* aus der Studie THOR



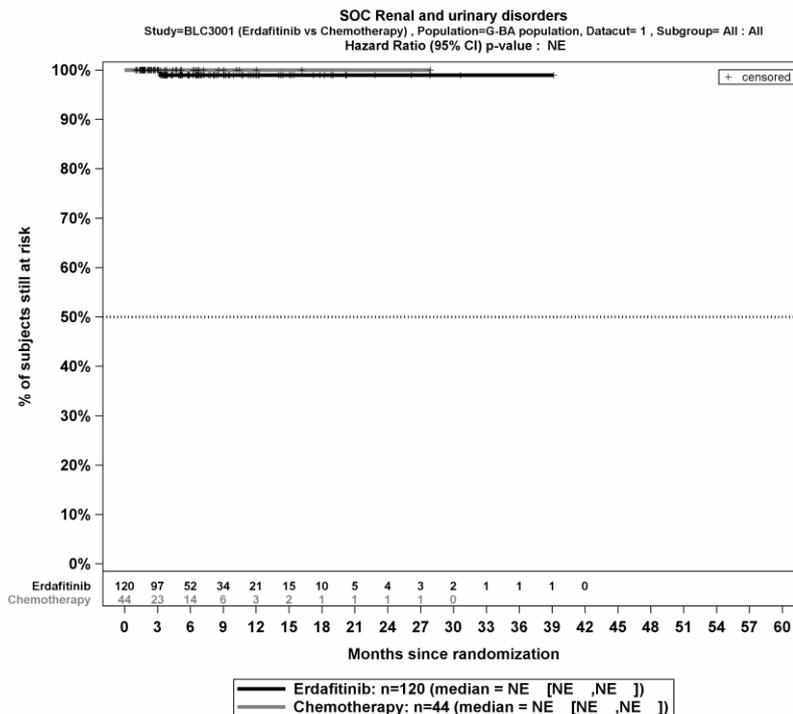
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – PT Hypotonie* aus der Studie THOR



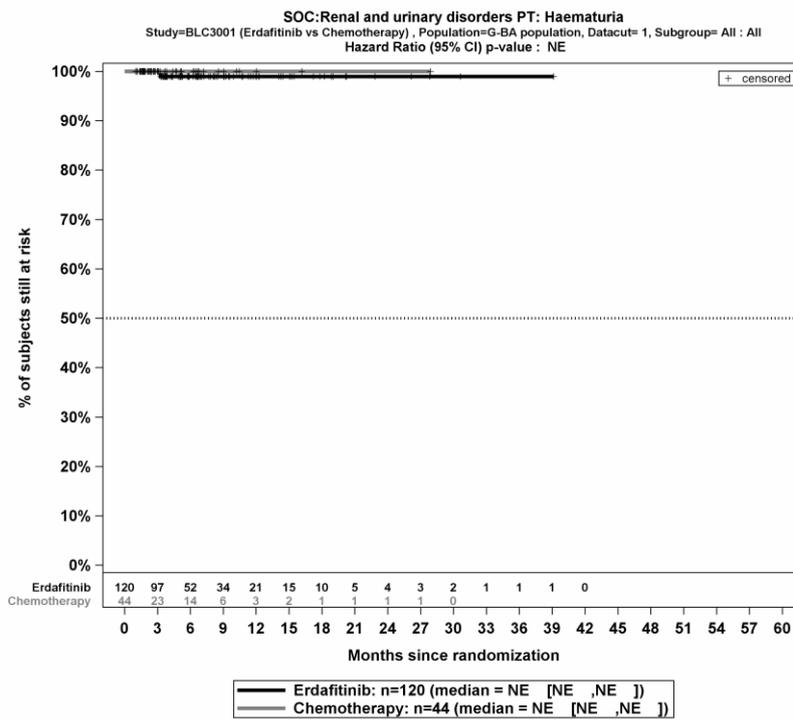
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Herzerkrankungen* aus der Studie THOR



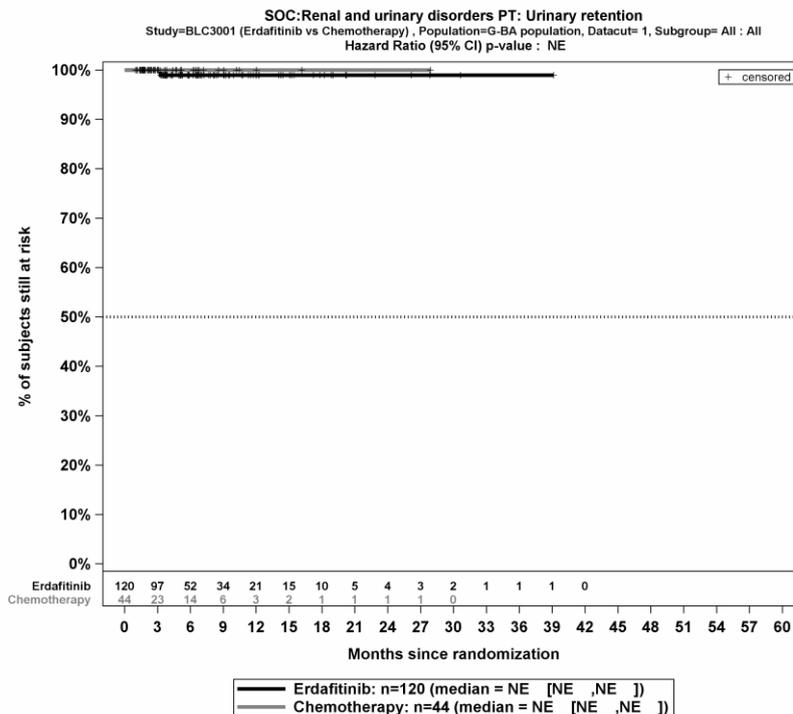
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – PT Herz- und Atemstillstand* aus der Studie THOR



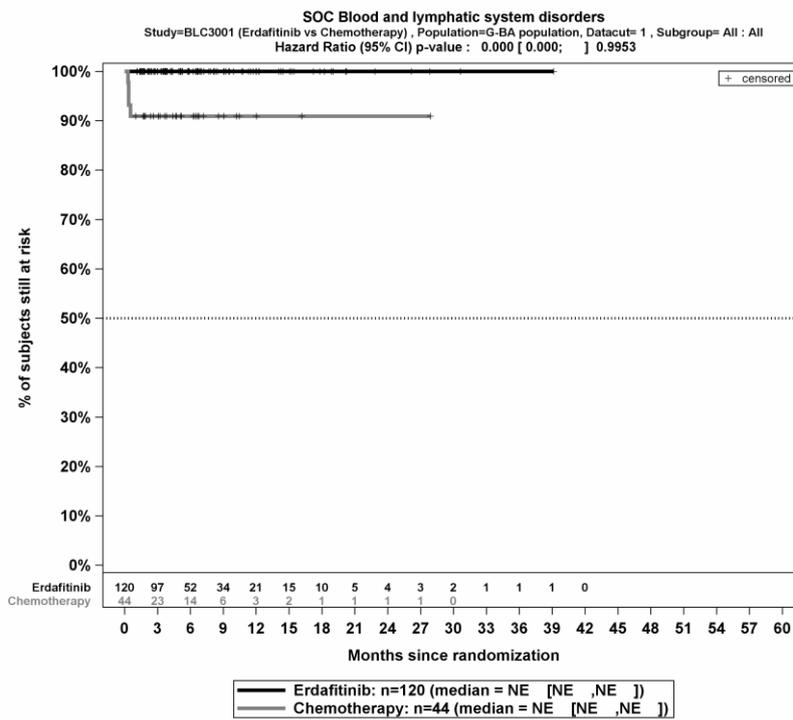
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* aus der Studie THOR



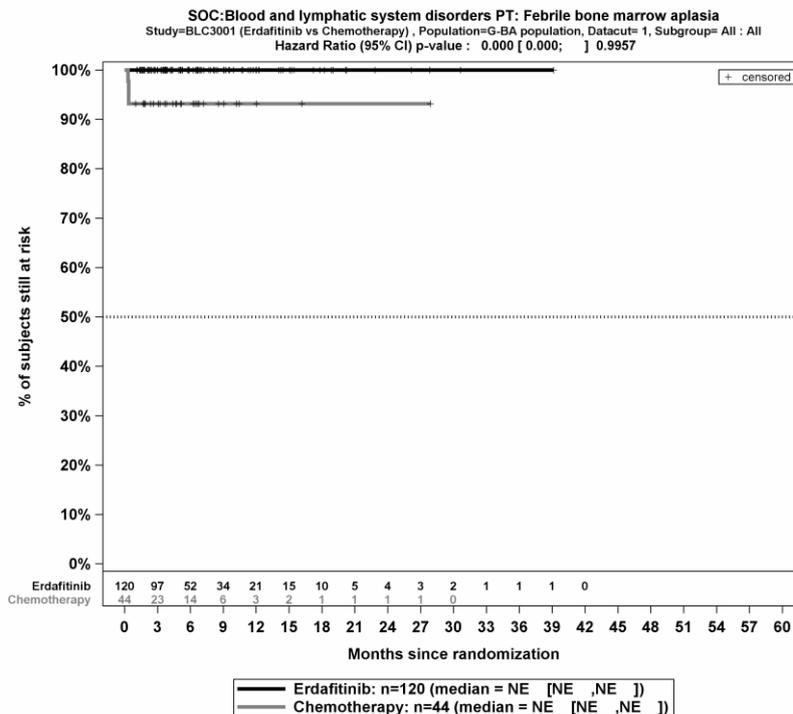
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – PT Hämaturie* aus der Studie THOR



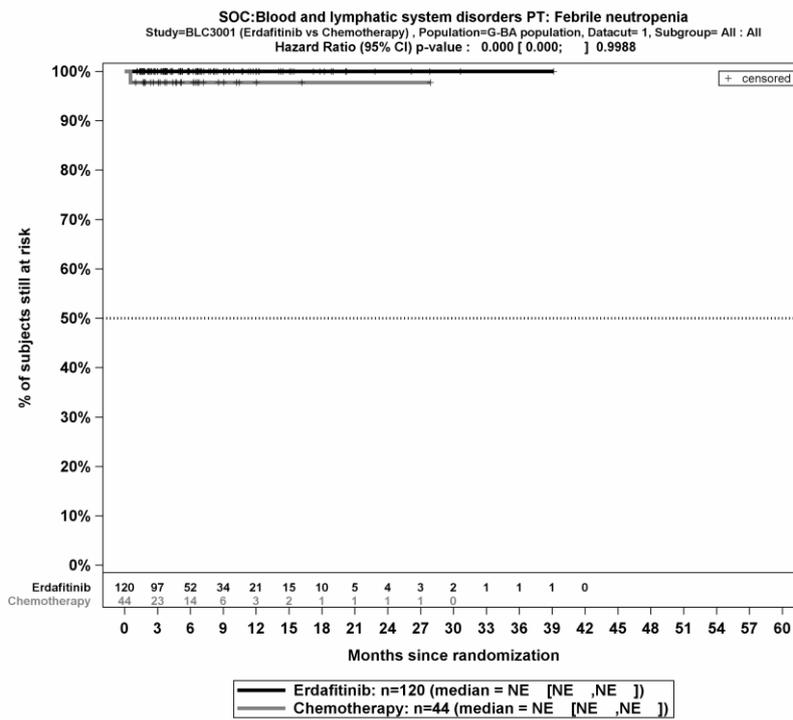
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – PT Harnretention* aus der Studie THOR



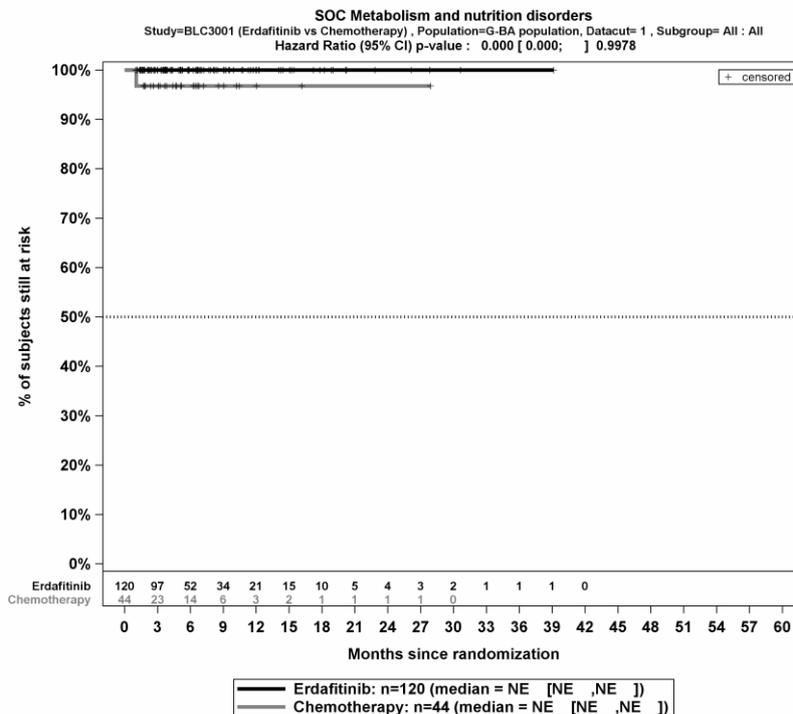
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* – SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* aus der Studie THOR



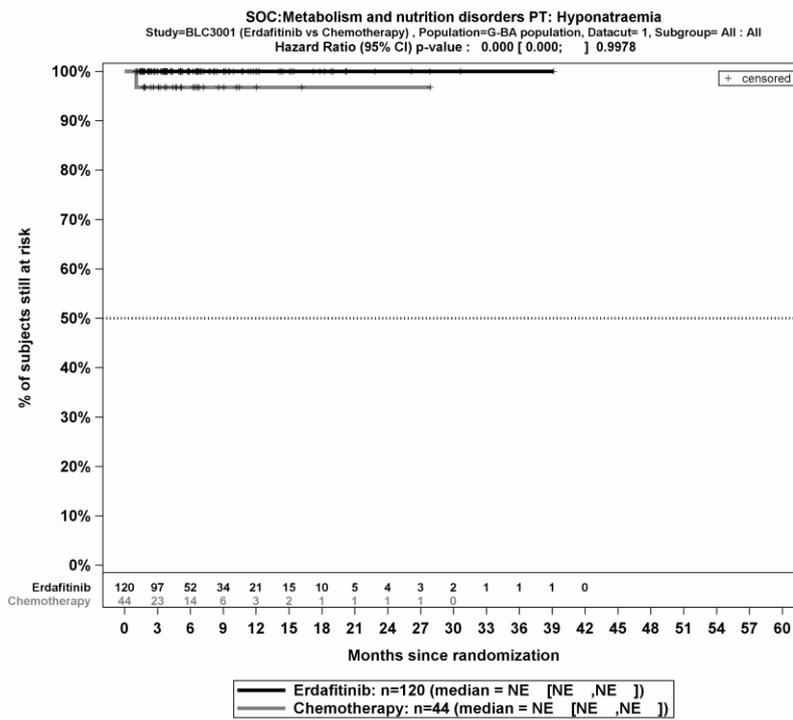
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen* – PT *Febrile Knochenmarksaplasie* aus der Studie THOR



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – PT Febrile Neutropenie* aus der Studie THOR



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* aus der Studie THOR



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führen – PT Hyponatriämie* aus der Studie THOR

Anhang 4-H: Tabellarische Darstellung Subgruppenanalysen (signifikant und nicht signifikant)

In diesem Anhang 4-H werden zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

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

Mortalität – Gesamtüberleben – RCTTabelle 4-1 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtüberleben*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
<i>Gesamtüberleben, Subgruppe: Gesamt</i>					
Gesamt	68/121 (56,2%)	11,56 [10,12; 16,36]	33/51 (64,7%)	7,72 [3,58; 11,60]	0,63 [0,40; 0,98] p=0,0389
<i>Gesamtüberleben, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,5089</i>					
< 65 Jahre	30/49 (61,2%)	12,22 [9,92; 17,15]	6/11 (54,5%)	12,78 [1,28; NA]	0,76 [0,32; 1,85] p=0,5501
< 65 Jahre	38/72 (52,8%)	10,94 [8,71; 19,94]	27/40 (67,5%)	7,46 [3,22; 11,07]	0,58 [0,35; 0,95] p=0,0299
<i>Gesamtüberleben, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0646</i>					
Männlich	46/84 (54,8%)	14,26 [10,25; 19,42]	24/37 (64,9%)	7,46 [2,20; 11,07]	0,48 [0,29; 0,79] p=0,0041
Weiblich	22/37 (59,5%)	10,61 [8,35; 14,62]	9/14 (64,3%)	10,35 [3,58; NA]	1,13 [0,52; 2,46] p=0,7664
<i>Gesamtüberleben, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,5219</i>					
CPS ≥ 10	5/7 (71,4%)	10,19 [2,79; NA]	4/4 (100,0%)	8,33 [2,07; NA]	1,00 [0,23; 4,21] p=0,9954

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
CPS < 10	47/78 (60,3%)	10,94 [9,49; 16,76]	20/30 (66,7%)	9,59 [3,58; 12,78]	0,69 [0,41; 1,17] p=0,1702
Gesamtüberleben, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,5016					
0-1	62/111 (55,9%)	12,06 [10,19; 16,36]	28/44 (63,6%)	9,59 [6,31; 12,35]	0,65 [0,41; 1,01] p=0,0557
2	6/10 (60,0%)	6,90 [3,48; NA]	5/7 (71,4%)	2,30 [0,49; NA]	0,34 [0,10; 1,19] p=0,0930
Gesamtüberleben, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0994					
Asiatisch	13/33 (39,4%)	23,33 [10,12; NA]	3/7 (42,9%)	12,35 [2,20; NA]	0,53 [0,15; 1,89] p=0,3296
Weiß	50/74 (67,6%)	10,28 [8,71; 14,26]	17/28 (60,7%)	9,59 [2,37; 26,41]	0,92 [0,53; 1,61] p=0,7806
Andere	5/14 (35,7%)	NA [6,90; NA]	13/16 (81,3%)	6,88 [1,28; 11,60]	0,32 [0,11; 0,89] p=0,0288
Gesamtüberleben, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,5751					
< 10 g/dL	14/21 (66,7%)	8,35 [5,95; 10,94]	8/10 (80,0%)	2,30 [1,28; 12,35]	0,55 [0,23; 1,33] p=0,1854
≥ 10 g/dL	54/100 (54,0%)	14,26 [10,28; 17,94]	25/41 (61,0%)	7,72 [4,04; 19,98]	0,65 [0,40; 1,04] p=0,0722

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Gesamtüberleben, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,5556					
Ja	51/90 (56,7%)	12,22 [10,19; 16,76]	25/43 (58,1%)	7,72 [4,04; 12,35]	0,64 [0,39; 1,03] p=0,0688
Nein	17/31 (54,8%)	10,61 [8,25; NA]	8/8 (100,0%)	6,28 [0,62; 19,98]	0,47 [0,20; 1,10] p=0,0837
Gesamtüberleben, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,8955					
Ja	23/31 (74,2%)	9,92 [7,69; 10,81]	15/21 (71,4%)	7,56 [2,30; 10,28]	0,57 [0,29; 1,14] p=0,1111
Nein	45/90 (50,0%)	16,36 [10,28; 19,94]	18/30 (60,0%)	10,35 [2,37; 26,41]	0,67 [0,39; 1,16] p=0,1568
Gesamtüberleben, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,3266					
Ja	32/62 (51,6%)	15,74 [9,96; 19,94]	17/26 (65,4%)	7,46 [3,22; 12,78]	0,49 [0,27; 0,89] p=0,0194
Nein	36/59 (61,0%)	10,28 [8,94; 13,21]	16/25 (64,0%)	10,28 [2,07; 19,98]	0,77 [0,42; 1,38] p=0,3747
Gesamtüberleben, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,2472					
Ja	19/25 (76,0%)	8,51 [6,90; 10,48]	12/18 (66,7%)	7,26 [1,68; NA]	0,90 [0,43; 1,86] p=0,7720

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Nein	49/96 (51,0%)	14,65 [10,28; 19,42]	21/33 (63,6%)	10,35 [2,30; 12,78]	0,56 [0,34; 0,94] p=0,0271
Gesamtüberleben, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,0146					
Obere Harnwege	15/38 (39,5%)	23,33 [10,28; NA]	11/16 (68,8%)	7,26 [2,20; 12,35]	0,26 [0,12; 0,58] p=0,0010
Untere Harnwege	53/83 (63,9%)	10,25 [8,77; 13,21]	22/35 (62,9%)	10,28 [2,37; 12,78]	0,85 [0,52; 1,41] p=0,5325
Gesamtüberleben, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,5686					
Translokation	12/21 (57,1%)	14,26 [8,94; NA]	7/8 (87,5%)	8,33 [0,33; 19,98]	0,49 [0,20; 1,26] p=0,1406
Mutation	55/97 (56,7%)	10,94 [9,92; 16,76]	26/43 (60,5%)	7,72 [3,58; 11,60]	0,64 [0,40; 1,02] p=0,0609
<p>a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1 Quelle: (2)</p>					

Morbidität– Progressionsfreies Überleben – RCTTabelle 4-2 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Progressionsfreies Überleben*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
<i>Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Gesamt</i>					
Gesamt	88/121 (72,7%)	5,55 [4,30; 5,68]	38/51 (74,5%)	2,86 [1,64; 5,78]	0,72 [0,48; 1,09] p=0,1220
<i>Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,2216</i>					
< 65 Jahre	38/49 (77,6%)	5,55 [4,30; 7,03]	7/11 (63,6%)	4,76 [1,28; NA]	1,09 [0,48; 2,45] p=0,8424
< 65 Jahre	50/72 (69,4%)	5,52 [4,21; 5,82]	31/40 (77,5%)	2,86 [1,54; 5,55]	0,61 [0,39; 0,96] p=0,0337
<i>Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9225</i>					
Männlich	63/84 (75,0%)	5,39 [4,24; 5,62]	28/37 (75,7%)	2,30 [1,35; 5,55]	0,71 [0,46; 1,12] p=0,1393
Weiblich	25/37 (67,6%)	5,62 [4,07; 7,10]	10/14 (71,4%)	4,30 [1,41; 8,12]	0,66 [0,31; 1,39] p=0,2719
<i>Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,6115</i>					
CPS ≥ 10	5/7 (71,4%)	2,94 [1,64; NA]	2/4 (50,0%)	8,12 [1,64; NA]	1,01 [0,18; 5,56] p=0,9869

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
CPS < 10	56/78 (71,8%)	5,58 [4,40; 5,95]	24/30 (80,0%)	4,30 [1,54; 6,74]	0,74 [0,46; 1,20] p=0,2270
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,7993					
0-1	81/111 (73,0%)	5,55 [4,30; 5,82]	33/44 (75,0%)	4,30 [1,81; 6,70]	0,71 [0,47; 1,06] p=0,0933
2	7/10 (70,0%)	5,58 [1,38; 11,20]	5/7 (71,4%)	1,35 [0,49; NA]	0,56 [0,16; 1,94] p=0,3625
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1591					
Asiatisch	25/33 (75,8%)	5,62 [4,37; 10,71]	3/7 (42,9%)	9,07 [1,28; NA]	0,94 [0,28; 3,17] p=0,9209
Weiß	53/74 (71,6%)	4,43 [4,01; 5,62]	23/28 (82,1%)	3,94 [1,54; 6,74]	0,89 [0,54; 1,46] p=0,6416
Andere	10/14 (71,4%)	5,95 [4,14; 11,20]	12/16 (75,0%)	1,87 [1,22; 6,70]	0,30 [0,11; 0,83] p=0,0202
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,9219					
< 10 g/dL	15/21 (71,4%)	4,43 [2,50; 5,95]	6/10 (60,0%)	1,76 [1,28; NA]	0,64 [0,24; 1,70] p=0,3730
≥ 10 g/dL	73/100 (73,0%)	5,55 [4,37; 5,88]	32/41 (78,0%)	3,58 [1,81; 5,78]	0,70 [0,46; 1,06] p=0,0904

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
<i>Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,7311</i>					
Ja	64/90 (71,1%)	5,39 [4,27; 5,88]	31/43 (72,1%)	2,86 [1,54; 5,55]	0,68 [0,44; 1,04] p=0,0771
Nein	24/31 (77,4%)	5,55 [2,86; 8,35]	7/8 (87,5%)	4,45 [0,62; NA]	0,74 [0,32; 1,75] p=0,4983
<i>Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,0875</i>					
Ja	25/31 (80,6%)	4,40 [4,14; 5,62]	17/21 (81,0%)	1,69 [1,28; 4,30]	0,44 [0,23; 0,84] p=0,0127
Nein	63/90 (70,0%)	5,58 [4,37; 8,15]	21/30 (70,0%)	5,78 [2,20; 8,12]	0,89 [0,54; 1,46] p=0,6324
<i>Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,8461</i>					
Ja	45/62 (72,6%)	5,58 [4,24; 7,10]	19/26 (73,1%)	2,86 [1,51; 6,83]	0,73 [0,42; 1,25] p=0,2551
Nein	43/59 (72,9%)	5,52 [4,21; 5,82]	19/25 (76,0%)	2,30 [1,41; 4,50]	0,65 [0,37; 1,11] p=0,1143
<i>Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,4854</i>					
Ja	19/25 (76,0%)	4,24 [2,86; 5,58]	14/18 (77,8%)	3,58 [1,22; 6,83]	0,96 [0,47; 1,97] p=0,9135

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Nein	69/96 (71,9%)	5,62 [4,43; 7,03]	24/33 (72,7%)	2,79 [1,64; 6,70]	0,70 [0,44; 1,11] p=0,1283
<i>Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,2036</i>					
Obere Harnwege	26/38 (68,4%)	7,10 [5,58; 10,71]	11/16 (68,8%)	3,58 [1,28; 9,07]	0,49 [0,24; 1,02] p=0,0565
Untere Harnwege	62/83 (74,7%)	4,37 [3,98; 5,55]	27/35 (77,1%)	2,83 [1,51; 5,55]	0,87 [0,55; 1,38] p=0,5500
<i>Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,1186</i>					
Translokation	19/21 (90,5%)	4,24 [2,86; 5,82]	6/8 (75,0%)	6,74 [0,33; NA]	1,42 [0,56; 3,63] p=0,4589
Mutation	68/97 (70,1%)	5,55 [4,37; 6,87]	32/43 (74,4%)	2,79 [1,54; 4,50]	0,58 [0,38; 0,89] p=0,0119
<p>a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1 Quelle: (2)</p>					

Morbidität– Gesamtansprechen – RCTTabelle 4-3 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtansprechen*, Studie THOR

	Erdaftinib	Chemotherapie	Erdaftinib vs. Chemotherapie		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<i>Gesamtansprechrage, Subgruppe: Gesamt</i>					
Gesamt	52/121 (43,0%)	8/51 (15,7%)	3,32 [1,46; 7,57] p=0,0024	2,41 [1,26; 4,61] p=0,0077	24,50% [9,80%; 39,10%] p=0,0010
<i>Gesamtansprechrage, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,5081</i>					
< 65 Jahre	21/49 (42,9%)	1/11 (9,1%)	7,50 [0,89; 63,24] p=0,0373	4,71 [0,71; 31,41] p=0,1090	33,80% [11,80%; 55,70%] p=0,0025
> 65 Jahre	31/72 (43,1%)	7/40 (17,5%)	3,56 [1,39; 9,12] p=0,0064	2,46 [1,19; 5,07] p=0,0147	25,60% [9,10%; 42,00%] p=0,0023
<i>Gesamtansprechrage, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1327</i>					
Männlich	33/84 (39,3%)	7/37 (18,9%)	2,77 [1,09; 7,04] p=0,0289	2,08 [1,01; 4,26] p=0,0461	20,40% [4,00%; 36,70%] p=0,0148
Weiblich	19/37 (51,4%)	1/14 (7,1%)	13,72 [1,63; 115,90] p=0,0043	7,19 [1,06; 48,77] p=0,0434	44,20% [23,20%; 65,20%] p<0,0001
<i>Gesamtansprechrage, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,2846</i>					
CPS ≥ 10	2/7 (28,6%)	1/4 (25,0%)	1,20 [0,07; 19,63] p=0,9029	1,14 [0,14; 8,99] p=0,8990	3,60% [-50,50%; 57,60%] p=0,8969

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

	Erdafitinib	Chemotherapie	Erdafitinib vs. Chemotherapie		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
CPS < 10	34/78 (43,6%)	3/30 (10,0%)	6,96 [1,95; 24,86] p=0,0010	4,36 [1,45; 13,13] p=0,0089	33,60% [18,20%; 49,00%] p<0,0001
Gesamtansprechrates, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,0971					
0-1	47/111 (42,3%)	8/44 (18,2%)	3,31 [1,41; 7,76] p=0,0047	2,33 [1,20; 4,52] p=0,0125	24,20% [9,50%; 38,80%] p=0,0012
2	5/10 (50,0%)	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [19,00%; 81,00%] p=0,0016
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7642					
Asiatisch	19/33 (57,6%)	2/7 (28,6%)	3,39 [0,57; 20,10] p=0,1681	2,02 [0,60; 6,74] p=0,2553	29,00% [-8,50%; 66,50%] p=0,1293
Weiß	26/74 (35,1%)	4/28 (14,3%)	3,25 [1,02; 10,38] p=0,0401	2,46 [0,94; 6,42] p=0,0658	20,80% [3,90%; 37,80%] p=0,0157
Andere	7/14 (50,0%)	2/16 (12,5%)	7,00 [1,14; 42,97] p=0,0279	4,00 [0,99; 16,19] p=0,0520	37,50% [6,70%; 68,30%] p=0,0170
Gesamtansprechrates, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,0671					
< 10 g/dL	9/21 (42,9%)	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,90% [21,70%; 64,00%] p<0,0001
≥ 10 g/dL	43/100 (43,0%)	8/41 (19,5%)	3,11 [1,31; 7,41] p=0,0086	2,20 [1,14; 4,27] p=0,0192	23,50% [8,00%; 39,00%] p=0,0030

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

	Erdaftinib	Chemotherapie	Erdaftinib vs. Chemotherapie		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<i>Gesamtansprechrage, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,1120</i>					
Ja	39/90 (43,3%)	5/43 (11,6%)	5,81 [2,09; 16,14] p=0,0003	3,73 [1,58; 8,78] p=0,0026	31,70% [17,70%; 45,70%] p<0,0001
Nein	13/31 (41,9%)	3/8 (37,5%)	1,20 [0,24; 5,96] p=0,8224	1,12 [0,42; 3,00] p=0,8241	4,40% [-33,30%; 42,20%] p=0,8180
<i>Gesamtansprechrage, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,2004</i>					
Ja	11/31 (35,5%)	1/21 (4,8%)	11,00 [1,30; 93,39] p=0,0106	7,45 [1,04; 53,47] p=0,0458	30,70% [11,60%; 49,90%] p=0,0017
Nein	41/90 (45,6%)	7/30 (23,3%)	2,75 [1,07; 7,05] p=0,0321	1,95 [0,98; 3,88] p=0,0562	22,20% [3,90%; 40,50%] p=0,0173
<i>Gesamtansprechrage, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,4557</i>					
Ja	31/62 (50,0%)	4/26 (15,4%)	5,50 [1,70; 17,83] p=0,0026	3,25 [1,28; 8,28] p=0,0135	34,60% [16,00%; 53,20%] p=0,0003
Nein	21/59 (35,6%)	4/25 (16,0%)	2,90 [0,88; 9,58] p=0,0743	2,23 [0,85; 5,82] p=0,1031	19,60% [0,70%; 38,50%] p=0,0418
<i>Gesamtansprechrage, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,9472</i>					
Ja	11/25 (44,0%)	3/18 (16,7%)	3,93 [0,90; 17,08] p=0,0622	2,64 [0,86; 8,12] p=0,0904	27,30% [1,40%; 53,30%] p=0,0392

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

	Erdafitinib	Chemotherapie	Erdafitinib vs. Chemotherapie		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
Nein	41/96 (42,7%)	5/33 (15,2%)	4,17 [1,48; 11,74] p=0,0045	2,82 [1,22; 6,53] p=0,0156	27,60% [11,80%; 43,30%] p=0,0006
Gesamtansprechrage, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,2355					
Obere Harnwege	25/38 (65,8%)	3/16 (18,8%)	8,33 [2,01; 34,58] p=0,0018	3,51 [1,23; 9,98] p=0,0186	47,00% [22,70%; 71,40%] p=0,0002
Untere Harnwege	27/83 (32,5%)	5/35 (14,3%)	2,89 [1,01; 8,29] p=0,0426	2,28 [0,95; 5,43] p=0,0633	18,20% [2,90%; 33,60%] p=0,0199
Gesamtansprechrage, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,4670					
Translokation	9/21 (42,9%)	2/8 (25,0%)	2,25 [0,36; 13,87] p=0,3841	1,71 [0,47; 6,28] p=0,4157	17,90% [-18,90%; 54,60%] p=0,3405
Mutation	43/97 (44,3%)	6/43 (14,0%)	4,91 [1,90; 12,71] p=0,0005	3,18 [1,46; 6,90] p=0,0035	30,40% [16,10%; 44,70%] p<0,0001
<p>a: ITT-Population b: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (2)</p>					

Morbidität– Dauer des Ansprechens – RCTTabelle 4-4 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Dauer des Ansprechens*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
<i>Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Gesamt</i>					
Gesamt	35/52 (67,3%)	5,42 [4,14; 8,28]	6/8 (75,0%)	5,60 [0,95; NA]	0,99 [0,40; 2,47] p=0,9805
<i>Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,9876</i>					
< 65 Jahre	17/21 (81,0%)	5,55 [2,96; 8,28]	0/1 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
< 65 Jahre	18/31 (58,1%)	5,42 [2,79; 11,99]	6/7 (85,7%)	5,55 [0,95; 6,01]	0,67 [0,26; 1,71] p=0,3995
<i>Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6178</i>					
Männlich	24/33 (72,7%)	4,86 [2,73; 8,28]	5/7 (71,4%)	5,55 [0,95; NA]	1,09 [0,41; 2,89] p=0,8552
Weiblich	11/19 (57,9%)	7,46 [4,14; 13,31]	1/1 (100,0%)	6,01 [NA; NA]	0,64 [0,08; 5,30] p=0,6821
<i>Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,4980</i>					
Ja	25/39 (64,1%)	5,55 [4,14; 8,31]	3/5 (60,0%)	5,65 [2,14; NA]	1,30 [0,39; 4,35] p=0,6736

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Nein	10/13 (76,9%)	4,37 [2,56; 8,28]	3/3 (100,0%)	5,26 [0,95; NA]	0,52 [0,13; 2,04] p=0,3503
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,9935					
Ja	9/11 (81,8%)	4,14 [2,73; 7,46]	1/1 (100,0%)	5,26 [NA; NA]	1,02 [0,12; 8,42] p=0,9832
Nein	26/41 (63,4%)	6,93 [4,24; 8,31]	5/7 (71,4%)	5,65 [0,95; NA]	0,87 [0,33; 2,30] p=0,7817
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,9133					
Ja	20/31 (64,5%)	6,93 [4,17; 11,99]	3/4 (75,0%)	5,60 [5,26; NA]	0,99 [0,29; 3,39] p=0,9844
Nein	15/21 (71,4%)	4,11 [2,63; 7,46]	3/4 (75,0%)	4,07 [0,95; NA]	0,87 [0,25; 3,04] p=0,8308
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,3788					
Ja	7/11 (63,6%)	5,09 [1,31; NA]	2/3 (66,7%)	5,55 [2,14; NA]	2,20 [0,43; 11,33] p=0,3456
Nein	28/41 (68,3%)	6,70 [3,84; 8,31]	4/5 (80,0%)	5,65 [0,95; NA]	0,80 [0,28; 2,30] p=0,6756
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,6829					

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Obere Harnwege	17/25 (68,0%)	6,70 [4,24; 13,31]	2/3 (66,7%)	5,55 [0,95; NA]	0,80 [0,18; 3,57] p=0,7729
Untere Harnwege	18/27 (66,7%)	4,17 [2,73; 8,28]	4/5 (80,0%)	5,65 [2,14; NA]	1,13 [0,38; 3,35] p=0,8307
Dauer des Ansprechens, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,4738					
Translokation	8/9 (88,9%)	6,23 [1,35; 13,67]	1/2 (50,0%)	NA [5,65; NA]	1,66 [0,19; 14,38] p=0,6440
Mutation	27/43 (62,8%)	5,42 [2,96; 8,28]	5/6 (83,3%)	5,41 [0,95; NA]	0,77 [0,29; 2,01] p=0,5957
<p>a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1 Quelle: (2)</p>					

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

Morbidität– EQ-5D VAS – RCTTabelle 4-5 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EQ-5D VAS – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	36/121 (29,8%)	NA [15,90; NA]	13/51 (25,5%)	7,36 [2,14; NA]	1,35 [0,64; 2,85] p=0,4282	1,23 [0,73; 2,08] p=0,4282	6,30% [-9,10%; 21,80%] p=0,4232	0,86 [0,44; 1,68] p=0,6575
<i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,3049</i>								
< 65 Jahre	19/49 (38,8%)	17,58 [2,60; NA]	3/11 (27,3%)	NA [0,49; NA]	1,69 [0,40; 7,17] p=0,4780	1,42 [0,51; 3,97] p=0,5019	11,50% [-18,10%; 41,10%] p=0,4469	1,28 [0,38; 4,32] p=0,6930
< 65 Jahre	17/72 (23,6%)	NA [15,90; NA]	10/40 (25,0%)	7,36 [0,89; NA]	0,93 [0,38; 2,28] p=0,8698	0,94 [0,48; 1,86] p=0,8689	-1,40% [-18,00%; 15,20%] p=0,8699	0,59 [0,27; 1,31] p=0,1978
<i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6833</i>								
Männlich	25/84 (29,8%)	NA [15,90; NA]	9/37 (24,3%)	7,36 [2,14; NA]	1,32 [0,54; 3,19] p=0,5415	1,22 [0,64; 2,36] p=0,5469	5,40% [-11,50%; 22,40%] p=0,5291	0,86 [0,40; 1,86] p=0,7031
Weiblich	11/37 (29,7%)	NA [2,10; NA]	4/14 (28,6%)	NA [0,53; NA]	1,06 [0,27; 4,11] p=0,9361	1,04 [0,40; 2,73] p=0,9357	1,20% [-26,70%; 29,00%] p=0,9351	0,68 [0,21; 2,13] p=0,5049
<i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,0418</i>								
CPS \geq 10	1/7 (14,3%)	NA [0,76; NA]	3/4 (75,0%)	0,67 [0,53; NA]	0,06 [0,00; 1,23] p=0,0549	0,19 [0,03; 1,27] p=0,0873	-60,70% [-100,00%; -11,00%] p=0,0025	0,14 [0,01; 1,40] p=0,0947

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
CPS < 10	27/78 (34,6%)	17,58 [2,20; NA]	7/30 (23,3%)	7,36 [2,14; NA]	1,74 [0,66; 4,57] p=0,2604	1,48 [0,72; 3,04] p=0,2808	11,30% [-7,20%; 29,70%] p=0,2308	1,25 [0,54; 2,88] p=0,6007
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9838								
0-1	32/111 (28,8%)	NA [15,90; NA]	13/44 (29,5%)	7,36 [2,14; NA]	0,97 [0,45; 2,08] p=0,9296	0,98 [0,57; 1,68] p=0,9292	-0,70% [-16,60%; 15,20%] p=0,9296	0,68 [0,35; 1,30] p=0,2391
2	4/10 (40,0%)	1,51 [0,49; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00% [9,60%; 70,40%] p=0,0098	NA [NA; NA] NA
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8983								
Asiatisch	9/33 (27,3%)	NA [NA; NA]	1/7 (14,3%)	NA [0,89; NA]	2,25 [0,24; 21,38] p=0,4767	1,91 [0,29; 12,74] p=0,5043	13,00% [-17,10%; 43,00%] p=0,3969	1,34 [0,17; 10,67] p=0,7850
Weiß	22/74 (29,7%)	17,58 [15,90; NA]	7/28 (25,0%)	7,36 [2,17; NA]	1,27 [0,47; 3,42] p=0,6382	1,19 [0,57; 2,47] p=0,6422	4,70% [-14,40%; 23,90%] p=0,6278	0,97 [0,41; 2,27] p=0,9379
Andere	5/14 (35,7%)	5,58 [0,49; NA]	5/16 (31,3%)	2,14 [0,53; NA]	1,22 [0,27; 5,59] p=0,7992	1,14 [0,42; 3,14] p=0,7957	4,50% [-29,40%; 38,30%] p=0,7960	0,74 [0,20; 2,75] p=0,6488
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,2279								
< 10 g/dL	6/21 (28,6%)	NA [0,76; NA]	3/10 (30,0%)	1,08 [0,53; NA]	0,93 [0,18; 4,86] p=0,9358	0,95 [0,30; 3,05] p=0,9345	-1,40% [-35,80%; 32,90%] p=0,9350	0,40 [0,10; 1,60] p=0,1941
≥ 10 g/dL	30/100 (30,0%)	NA [15,90; NA]	10/41 (24,4%)	7,36 [2,17; NA]	1,33 [0,58; 3,05] p=0,5037	1,23 [0,66; 2,28] p=0,5105	5,60% [-10,30%; 21,50%] p=0,4898	0,92 [0,45; 1,90] p=0,8238

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: $p=0,4658$								
Ja	30/90 (33,3%)	17,58 [3,29; NA]	11/43 (25,6%)	7,36 [2,17; NA]	1,46 [0,65; 3,28] p=0,3670	1,30 [0,72; 2,35] p=0,3773	7,80% [-8,50%; 24,00%] p=0,3506	0,92 [0,46; 1,85] p=0,8130
Nein	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	2/8 (25,0%)	NA [0,53; NA]	0,72 [0,12; 4,50] p=0,7278	0,77 [0,19; 3,14] p=0,7199	-5,60% [-38,70%; 27,40%] p=0,7380	0,46 [0,09; 2,29] p=0,3408
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: $p=0,2739$								
Ja	13/31 (41,9%)	2,86 [0,79; NA]	4/21 (19,0%)	3,78 [0,72; NA]	3,07 [0,83; 11,29] p=0,0873	2,20 [0,83; 5,83] p=0,1123	22,90% [-1,30%; 47,00%] p=0,0634	1,33 [0,43; 4,10] p=0,6191
Nein	23/90 (25,6%)	NA [15,90; NA]	9/30 (30,0%)	NA [0,89; NA]	0,80 [0,32; 2,00] p=0,6350	0,85 [0,44; 1,63] p=0,6290	-4,40% [-23,20%; 14,30%] p=0,6415	0,67 [0,31; 1,45] p=0,3047
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: $p=0,8089$								
Ja	20/62 (32,3%)	17,58 [5,58; NA]	8/26 (30,8%)	7,36 [1,41; NA]	1,07 [0,40; 2,88] p=0,8918	1,05 [0,53; 2,07] p=0,8917	1,50% [-19,70%; 22,70%] p=0,8906	0,76 [0,33; 1,75] p=0,5142
Nein	16/59 (27,1%)	NA [3,29; NA]	5/25 (20,0%)	NA [0,76; NA]	1,49 [0,48; 4,63] p=0,4935	1,36 [0,56; 3,30] p=0,5018	7,10% [-12,20%; 26,50%] p=0,4709	0,89 [0,33; 2,43] p=0,8196
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: $p=0,8612$								
Ja	9/25 (36,0%)	5,58 [0,92; NA]	6/18 (33,3%)	3,78 [0,72; NA]	1,13 [0,31; 4,03] p=0,8580	1,08 [0,47; 2,49] p=0,8569	2,70% [-26,10%; 31,40%] p=0,8559	0,76 [0,27; 2,15] p=0,6003

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	27/96 (28,1%)	NA [15,90; NA]	7/33 (21,2%)	NA [2,14; NA]	1,45 [0,56; 3,74] p=0,4386	1,33 [0,64; 2,75] p=0,4496	6,90% [-9,70%; 23,50%] p=0,4143	0,93 [0,40; 2,14] p=0,8632
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,1301								
Obere Harnwege	8/38 (21,1%)	NA [NA; NA]	4/16 (25,0%)	NA [0,59; NA]	0,80 [0,20; 3,16] p=0,7523	0,84 [0,29; 2,40] p=0,7480	-3,90% [-28,80%; 20,90%] p=0,7557	0,42 [0,12; 1,44] p=0,1676
Untere Harnwege	28/83 (33,7%)	15,90 [2,60; NA]	9/35 (25,7%)	7,36 [2,14; NA]	1,47 [0,61; 3,56] p=0,3930	1,31 [0,69; 2,48] p=0,4048	8,00% [-9,70%; 25,70%] p=0,3743	1,12 [0,53; 2,37] p=0,7718
EQ-5D VAS - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,8564								
Translokation	8/21 (38,1%)	NA [0,56; NA]	3/8 (37,5%)	1,41 [0,49; NA]	1,03 [0,19; 5,51] p=0,9769	1,02 [0,36; 2,90] p=0,9765	0,60% [-38,90%; 40,10%] p=0,9764	0,71 [0,19; 2,70] p=0,6213
Mutation	27/97 (27,8%)	17,58 [15,90; NA]	10/43 (23,3%)	7,36 [2,17; NA]	1,27 [0,55; 2,94] p=0,5722	1,20 [0,64; 2,25] p=0,5763	4,60% [-10,90%; 20,00%] p=0,5615	0,76 [0,36; 1,59] p=0,4663
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D VAS: EuroQoL Five Dimensions Questionnaire; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (2)								

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

Tabelle 4-6 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *EQ-5D VAS – Erstmalige Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 Punkte, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	49/121 (40,5%)	7,72 [4,93; 14,98]	13/51 (25,5%)	6,74 [4,17; NA]	1,71 [0,79; 3,72] p=0,1763	1,40 [0,85; 2,31] p=0,1880	10,70% [-4,20%; 25,60%] p=0,1598	0,96 [0,51; 1,81] p=0,9022
<i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,1925</i>								
< 65 Jahre	23/49 (46,9%)	8,38 [3,52; NA]	2/11 (18,2%)	NA [0,79; NA]	3,98 [0,78; 20,35] p=0,0830	2,58 [0,71; 9,36] p=0,1491	28,80% [2,00%; 55,50%] p=0,0350	2,37 [0,56; 10,06] p=0,2425
< 65 Jahre	26/72 (36,1%)	7,69 [3,55; NA]	11/40 (27,5%)	4,89 [1,74; NA]	1,49 [0,64; 3,47] p=0,3554	1,31 [0,73; 2,37] p=0,3651	8,60% [-9,10%; 26,30%] p=0,3413	0,81 [0,40; 1,64] p=0,5488
<i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7372</i>								
Männlich	36/84 (42,9%)	7,69 [4,93; 12,71]	9/37 (24,3%)	6,74 [2,96; NA]	2,33 [0,98; 5,55] p=0,0529	1,76 [0,95; 3,27] p=0,0732	18,50% [1,10%; 35,90%] p=0,0369	1,11 [0,53; 2,31] p=0,7840
Weiblich	13/37 (35,1%)	NA [2,10; NA]	4/14 (28,6%)	4,27 [0,72; NA]	1,35 [0,35; 5,18] p=0,6604	1,23 [0,48; 3,14] p=0,6653	6,60% [-21,70%; 34,80%] p=0,6485	0,95 [0,31; 2,93] p=0,9329
<i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9892</i>								
CPS \geq 10	4/7 (57,1%)	2,79 [1,41; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	57,10% [20,50%; 93,80%] p=0,0022	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
CPS < 10	31/78 (39,7%)	6,34 [3,55; 14,98]	9/30 (30,0%)	6,74 [2,96; NA]	1,54 [0,62; 3,80] p=0,3499	1,32 [0,72; 2,44] p=0,3670	9,70% [-9,90%; 29,40%] p=0,3316	1,10 [0,53; 2,33] p=0,7917
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9897								
0-1	48/111 (43,2%)	7,69 [4,86; 12,71]	13/44 (29,5%)	6,74 [2,96; NA]	1,82 [0,86; 3,84] p=0,1167	1,46 [0,89; 2,42] p=0,1382	13,70% [-2,60%; 30,00%] p=0,1002	0,99 [0,54; 1,84] p=0,9834
2	1/10 (10,0%)	NA [1,54; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [-8,60%; 28,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] NA
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2327								
Asiatisch	18/33 (54,5%)	5,62 [2,73; 8,38]	2/7 (28,6%)	6,74 [1,74; NA]	3,00 [0,51; 17,74] p=0,2177	1,91 [0,57; 6,42] p=0,2957	26,00% [-11,60%; 63,50%] p=0,1750	1,45 [0,33; 6,26] p=0,6219
Weiß	29/74 (39,2%)	9,04 [3,52; NA]	7/28 (25,0%)	NA [0,82; NA]	1,93 [0,73; 5,12] p=0,1830	1,57 [0,78; 3,16] p=0,2091	14,20% [-5,30%; 33,70%] p=0,1542	1,21 [0,53; 2,77] p=0,6502
Andere	2/14 (14,3%)	NA [0,72; NA]	4/16 (25,0%)	4,27 [0,53; NA]	0,50 [0,08; 3,27] p=0,4718	0,57 [0,12; 2,66] p=0,4759	-10,70% [-38,80%; 17,30%] p=0,4539	0,16 [0,02; 1,46] p=0,1046
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,4842								
< 10 g/dL	5/21 (23,8%)	NA [3,52; NA]	2/10 (20,0%)	6,74 [4,17; 6,74]	1,25 [0,20; 7,92] p=0,8155	1,19 [0,28; 5,11] p=0,8145	3,80% [-27,00%; 34,60%] p=0,8082	0,69 [0,13; 3,56] p=0,6540
≥ 10 g/dL	44/100 (44,0%)	7,69 [4,17; 12,71]	11/41 (26,8%)	NA [2,96; NA]	2,14 [0,97; 4,75] p=0,0586	1,64 [0,94; 2,85] p=0,0789	17,20% [0,50%; 33,90%] p=0,0438	1,14 [0,59; 2,22] p=0,6929

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,5413</i>								
Ja	39/90 (43,3%)	6,34 [4,86; 12,71]	12/43 (27,9%)	6,74 [2,96; NA]	1,98 [0,90; 4,34] p=0,0882	1,55 [0,91; 2,65] p=0,1072	15,40% [-1,40%; 32,30%] p=0,0731	0,99 [0,52; 1,90] p=0,9780
Nein	10/31 (32,3%)	NA [2,73; NA]	1/8 (12,5%)	NA [1,74; NA]	3,33 [0,36; 30,89] p=0,2744	2,58 [0,39; 17,31] p=0,3289	19,80% [-8,50%; 48,00%] p=0,1699	2,02 [0,26; 15,76] p=0,5039
<i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,4968</i>								
Ja	13/31 (41,9%)	6,34 [1,68; NA]	3/21 (14,3%)	NA [0,59; NA]	4,33 [1,05; 17,84] p=0,0358	2,94 [0,95; 9,06] p=0,0610	27,60% [4,70%; 50,60%] p=0,0181	1,45 [0,40; 5,19] p=0,5721
Nein	36/90 (40,0%)	9,04 [4,86; NA]	10/30 (33,3%)	4,89 [2,96; NA]	1,33 [0,56; 3,18] p=0,5172	1,20 [0,68; 2,11] p=0,5277	6,70% [-13,00%; 26,30%] p=0,5065	0,93 [0,46; 1,87] p=0,8361
<i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,6887</i>								
Ja	28/62 (45,2%)	6,28 [4,86; 14,98]	8/26 (30,8%)	4,27 [2,96; NA]	1,85 [0,70; 4,89] p=0,2129	1,47 [0,78; 2,78] p=0,2388	14,40% [-7,20%; 36,00%] p=0,1923	0,90 [0,41; 1,99] p=0,7958
Nein	21/59 (35,6%)	9,04 [2,83; NA]	5/25 (20,0%)	NA [0,82; NA]	2,21 [0,72; 6,75] p=0,1600	1,78 [0,76; 4,19] p=0,1868	15,60% [-4,30%; 35,50%] p=0,1242	1,12 [0,42; 2,98] p=0,8202
<i>EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,9391</i>								
Ja	8/25 (32,0%)	5,62 [3,48; NA]	4/18 (22,2%)	NA [0,56; NA]	1,65 [0,41; 6,63] p=0,4858	1,44 [0,51; 4,06] p=0,4903	9,80% [-16,70%; 36,30%] p=0,4699	1,18 [0,35; 3,98] p=0,7873

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	41/96 (42,7%)	8,38 [3,55; 14,98]	9/33 (27,3%)	4,89 [2,96; NA]	1,99 [0,84; 4,73] p=0,1178	1,57 [0,86; 2,86] p=0,1452	15,40% [-2,70%; 33,60%] p=0,0952	1,03 [0,50; 2,12] p=0,9375
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,5550								
Obere Harnwege	21/38 (55,3%)	4,86 [2,73; 9,04]	4/16 (25,0%)	NA [0,53; NA]	3,71 [1,01; 13,60] p=0,0436	2,21 [0,90; 5,41] p=0,0826	30,30% [3,80%; 56,70%] p=0,0250	1,35 [0,46; 3,94] p=0,5868
Untere Harnwege	28/83 (33,7%)	10,45 [5,06; NA]	9/35 (25,7%)	NA [2,96; NA]	1,47 [0,61; 3,56] p=0,3930	1,31 [0,69; 2,48] p=0,4048	8,00% [-9,70%; 25,70%] p=0,3743	0,90 [0,42; 1,92] p=0,7914
EQ-5D VAS - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15 Punkte, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,3851								
Translokation	10/21 (47,6%)	12,71 [1,54; NA]	2/8 (25,0%)	NA [4,17; NA]	2,73 [0,44; 16,75] p=0,2774	1,91 [0,53; 6,86] p=0,3243	22,60% [-14,20%; 59,50%] p=0,2287	1,96 [0,43; 9,03] p=0,3876
Mutation	38/97 (39,2%)	7,69 [4,93; 14,98]	11/43 (25,6%)	6,74 [1,74; NA]	1,87 [0,84; 4,16] p=0,1211	1,53 [0,87; 2,70] p=0,1406	13,60% [-2,70%; 29,90%] p=0,1013	0,88 [0,45; 1,74] p=0,7173
<p>a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert</p> <p>Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D VAS: EuroQoL Five Dimensions Questionnaire; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (2)</p>								

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

Morbidität– PGI-S – RCTTabelle 4-7 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PGI-S – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>PGI-S -Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	60/121 (49,6%)	2,60 [1,45; 6,34]	13/51 (25,5%)	NA [1,08; NA]	2,84 [1,37; 5,89] p=0,0044	1,94 [1,18; 3,18] p=0,0088	24,80% [8,90%; 40,70%] p=0,0022	1,45 [0,77; 2,73] p=0,2477
<i>PGI-S -Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,8216</i>								
< 65 Jahre	27/49 (55,1%)	2,60 [0,76; NA]	3/11 (27,3%)	NA [0,56; NA]	3,27 [0,77; 13,83] p=0,0981	2,02 [0,74; 5,48] p=0,1670	27,80% [-1,90%; 57,60%] p=0,0670	1,62 [0,49; 5,36] p=0,4261
< 65 Jahre	33/72 (45,8%)	2,96 [1,45; 11,76]	10/40 (25,0%)	NA [1,08; NA]	2,54 [1,08; 5,96] p=0,0306	1,83 [1,01; 3,32] p=0,0450	20,80% [3,20%; 38,50%] p=0,0209	1,33 [0,65; 2,72] p=0,4311
<i>PGI-S -Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5818</i>								
Männlich	43/84 (51,2%)	2,86 [1,45; 7,69]	10/37 (27,0%)	NA [1,08; NA]	2,83 [1,22; 6,57] p=0,0140	1,89 [1,07; 3,35] p=0,0278	24,20% [6,30%; 42,00%] p=0,0080	1,26 [0,63; 2,53] p=0,5150
Weiblich	17/37 (45,9%)	2,60 [0,72; NA]	3/14 (21,4%)	NA [0,59; NA]	3,12 [0,74; 13,04] p=0,1131	2,14 [0,74; 6,20] p=0,1593	24,50% [-2,30%; 51,30%] p=0,0733	1,86 [0,55; 6,36] p=0,3209
<i>PGI-S -Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,6311</i>								
CPS ≥ 10	1/7 (14,3%)	NA [0,13; NA]	1/4 (25,0%)	NA [0,76; NA]	0,50 [0,02; 11,09] p=0,6726	0,57 [0,05; 6,86] p=0,6589	-10,70% [-60,40%; 39,00%] p=0,6728	0,73 [0,05; 11,71] p=0,8243

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
CPS < 10	35/78 (44,9%)	2,86 [1,45; NA]	9/30 (30,0%)	1,48 [0,76; NA]	1,90 [0,77; 4,67] p=0,1608	1,50 [0,82; 2,72] p=0,1880	14,90% [-4,90%; 34,60%] p=0,1403	1,16 [0,55; 2,41] p=0,6996
PGI-S -Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9822								
0-1	54/111 (48,6%)	2,86 [1,45; 11,76]	13/44 (29,5%)	NA [1,08; NA]	2,26 [1,07; 4,77] p=0,0310	1,65 [1,00; 2,70] p=0,0482	19,10% [2,70%; 35,50%] p=0,0222	1,29 [0,70; 2,36] p=0,4183
2	6/10 (60,0%)	0,59 [0,13; 2,96]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	60,00% [29,60%; 90,40%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
PGI-S -Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4694								
Asiatisch	13/33 (39,4%)	NA [2,14; NA]	2/7 (28,6%)	NA [0,53; NA]	1,63 [0,27; 9,66] p=0,5958	1,38 [0,40; 4,79] p=0,6132	10,80% [-26,60%; 48,20%] p=0,5705	0,64 [0,14; 2,96] p=0,5679
Weiß	40/74 (54,1%)	1,61 [0,72; 4,21]	7/28 (25,0%)	NA [0,82; NA]	3,53 [1,34; 9,31] p=0,0089	2,16 [1,10; 4,25] p=0,0252	29,10% [9,40%; 48,70%] p=0,0038	1,99 [0,89; 4,45] p=0,0947
Andere	7/14 (50,0%)	1,02 [0,49; NA]	4/16 (25,0%)	NA [0,53; NA]	3,00 [0,64; 14,02] p=0,1634	2,00 [0,74; 5,42] p=0,1731	25,00% [-8,70%; 58,70%] p=0,1460	1,87 [0,54; 6,45] p=0,3213
PGI-S -Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,3409								
< 10 g/dL	12/21 (57,1%)	1,54 [0,69; 6,34]	3/10 (30,0%)	0,76 [0,53; NA]	3,11 [0,63; 15,49] p=0,1643	1,91 [0,69; 5,26] p=0,2141	27,10% [-8,30%; 62,60%] p=0,1331	0,77 [0,21; 2,80] p=0,6959
≥ 10 g/dL	48/100 (48,0%)	2,86 [1,45; 11,76]	10/41 (24,4%)	NA [1,41; NA]	2,86 [1,27; 6,46] p=0,0099	1,97 [1,11; 3,50] p=0,0213	23,60% [7,20%; 40,00%] p=0,0048	1,58 [0,80; 3,14] p=0,1886

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
PGI-S -Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,4899								
Ja	44/90 (48,9%)	2,20 [1,45; 6,34]	12/43 (27,9%)	NA [0,82; NA]	2,47 [1,13; 5,41] p=0,0224	1,75 [1,04; 2,96] p=0,0363	21,00% [4,10%; 37,90%] p=0,0151	1,29 [0,68; 2,45] p=0,4397
Nein	16/31 (51,6%)	2,96 [0,69; NA]	1/8 (12,5%)	NA [1,48; NA]	7,47 [0,82; 68,10] p=0,0496	4,13 [0,64; 26,65] p=0,1361	39,10% [10,20%; 68,00%] p=0,0080	2,65 [0,35; 20,11] p=0,3473
PGI-S -Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,1072								
Ja	18/31 (58,1%)	1,45 [0,53; 2,60]	3/21 (14,3%)	NA [0,82; NA]	8,31 [2,02; 34,21] p=0,0018	4,07 [1,37; 12,08] p=0,0116	43,80% [20,90%; 66,70%] p=0,0002	3,29 [0,96; 11,20] p=0,0571
Nein	42/90 (46,7%)	4,40 [1,45; NA]	10/30 (33,3%)	NA [0,76; NA]	1,75 [0,74; 4,16] p=0,2037	1,40 [0,81; 2,43] p=0,2323	13,30% [-6,40%; 33,10%] p=0,1862	1,02 [0,51; 2,05] p=0,9497
PGI-S -Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,6188								
Ja	32/62 (51,6%)	2,10 [0,99; 7,69]	7/26 (26,9%)	NA [1,41; NA]	2,90 [1,07; 7,87] p=0,0344	1,92 [0,97; 3,77] p=0,0598	24,70% [3,60%; 45,80%] p=0,0219	1,63 [0,72; 3,70] p=0,2432
Nein	28/59 (47,5%)	4,21 [0,76; NA]	6/25 (24,0%)	NA [0,76; NA]	2,86 [1,00; 8,18] p=0,0465	1,98 [0,94; 4,17] p=0,0738	23,50% [2,40%; 44,50%] p=0,0289	1,26 [0,52; 3,07] p=0,6107
PGI-S -Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,2262								
Ja	13/25 (52,0%)	2,10 [1,45; 4,21]	3/18 (16,7%)	NA [0,76; NA]	5,42 [1,25; 23,49] p=0,0194	3,12 [1,04; 9,37] p=0,0425	35,30% [9,30%; 61,40%] p=0,0079	2,71 [0,76; 9,63] p=0,1234

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	47/96 (49,0%)	2,96 [0,76; 11,76]	10/33 (30,3%)	NA [0,76; NA]	2,21 [0,95; 5,13] p=0,0637	1,62 [0,93; 2,82] p=0,0910	18,70% [0,10%; 37,30%] p=0,0493	1,13 [0,57; 2,25] p=0,7246
PGI-S -Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,8924								
Obere Harnwege	20/38 (52,6%)	2,20 [1,45; NA]	3/16 (18,8%)	NA [0,53; NA]	4,82 [1,18; 19,68] p=0,0227	2,81 [0,97; 8,13] p=0,0572	33,90% [9,00%; 58,70%] p=0,0075	1,53 [0,45; 5,17] p=0,4963
Untere Harnwege	40/83 (48,2%)	2,60 [0,72; 7,69]	10/35 (28,6%)	NA [0,76; NA]	2,33 [0,99; 5,44] p=0,0498	1,69 [0,95; 2,98] p=0,0719	19,60% [1,20%; 38,00%] p=0,0369	1,43 [0,71; 2,88] p=0,3139
PGI-S -Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,0412								
Translokation	11/21 (52,4%)	3,94 [0,49; NA]	4/8 (50,0%)	0,92 [0,76; 1,45]	1,10 [0,22; 5,61] p=0,9103	1,05 [0,47; 2,34] p=0,9097	2,40% [-38,30%; 43,10%] p=0,9087	0,53 [0,16; 1,75] p=0,2979
Mutation	48/97 (49,5%)	2,60 [1,45; 5,32]	9/43 (20,9%)	NA [1,41; NA]	3,70 [1,60; 8,54] p=0,0016	2,36 [1,28; 4,37] p=0,0061	28,60% [12,80%; 44,30%] p=0,0004	1,85 [0,90; 3,77] p=0,0923
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; OR: Odds Ratio ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (2)								

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

Tabelle 4-8 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PGI-S – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>PGI-S - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	56/121 (46,3%)	4,86 [2,30; 7,69]	15/51 (29,4%)	6,04 [0,82; NA]	1,93 [0,91; 4,09] p=0,0875	1,47 [0,91; 2,36] p=0,1142	13,90% [-1,50%; 29,30%] p=0,0772	1,09 [0,61; 1,96] p=0,7713
<i>PGI-S - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,3048</i>								
< 65 Jahre	21/49 (42,9%)	6,34 [2,76; NA]	5/11 (45,5%)	1,82 [0,49; NA]	0,90 [0,24; 3,35] p=0,8762	0,94 [0,46; 1,94] p=0,8734	-2,60% [-35,10%; 29,90%] p=0,8756	0,67 [0,25; 1,78] p=0,4208
≥ 65 Jahre	35/72 (48,6%)	2,83 [1,61; 5,06]	10/40 (25,0%)	6,04 [0,82; NA]	2,84 [1,21; 6,65] p=0,0150	1,94 [1,08; 3,50] p=0,0264	23,60% [5,90%; 41,30%] p=0,0089	1,25 [0,62; 2,54] p=0,5288
<i>PGI-S - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2302</i>								
Männlich	43/84 (51,2%)	3,94 [2,17; 6,34]	11/37 (29,7%)	6,04 [0,92; NA]	2,48 [1,09; 5,66] p=0,0293	1,72 [1,01; 2,95] p=0,0476	21,50% [3,30%; 39,70%] p=0,0208	1,23 [0,63; 2,39] p=0,5392
Weiblich	13/37 (35,1%)	11,83 [2,17; NA]	4/14 (28,6%)	NA [0,43; NA]	1,35 [0,35; 5,18] p=0,6604	1,23 [0,48; 3,14] p=0,6653	6,60% [-21,70%; 34,80%] p=0,6485	0,60 [0,19; 1,86] p=0,3735
<i>PGI-S - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,6787</i>								
CPS ≥ 10	4/7 (57,1%)	2,33 [0,82; 4,89]	2/4 (50,0%)	1,45 [0,53; NA]	1,33 [0,11; 15,70] p=0,8273	1,14 [0,35; 3,69] p=0,8232	7,10% [-54,10%; 68,30%] p=0,8190	0,57 [0,09; 3,47] p=0,5398

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
CPS < 10	34/78 (43,6%)	4,86 [1,61; 13,90]	8/30 (26,7%)	NA [0,72; NA]	2,13 [0,84; 5,36] p=0,1078	1,64 [0,86; 3,12] p=0,1353	16,90% [-2,40%; 36,20%] p=0,0853	1,19 [0,55; 2,57] p=0,6571
PGI-S - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=1,0000								
0-1	56/111 (50,5%)	3,55 [2,17; 6,34]	15/44 (34,1%)	6,04 [0,82; NA]	1,97 [0,95; 4,07] p=0,0662	1,48 [0,94; 2,32] p=0,0880	16,40% [-0,50%; 33,20%] p=0,0565	1,05 [0,59; 1,85] p=0,8711
2	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
PGI-S - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1948								
Asiatisch	20/33 (60,6%)	2,23 [0,82; 7,69]	1/7 (14,3%)	NA [0,82; NA]	9,23 [0,99; 85,78] p=0,0277	4,24 [0,68; 26,59] p=0,1228	46,30% [15,50%; 77,10%] p=0,0032	3,46 [0,46; 25,89] p=0,2273
Weiß	32/74 (43,2%)	4,86 [2,76; 11,83]	12/28 (42,9%)	1,45 [0,72; 6,04]	1,02 [0,42; 2,44] p=0,9721	1,01 [0,61; 1,67] p=0,9720	0,40% [-21,10%; 21,90%] p=0,9720	0,60 [0,30; 1,16] p=0,1282
Andere	4/14 (28,6%)	13,44 [0,72; 13,44]	2/16 (12,5%)	NA [0,53; NA]	2,80 [0,43; 18,38] p=0,2804	2,29 [0,49; 10,64] p=0,2922	16,10% [-12,60%; 44,80%] p=0,2721	1,23 [0,20; 7,36] p=0,8228
PGI-S - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,6001								
< 10 g/dL	7/21 (33,3%)	11,83 [2,17; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,53; NA]	2,00 [0,33; 12,05] p=0,4520	1,67 [0,42; 6,62] p=0,4679	13,30% [-18,60%; 45,30%] p=0,4135	0,56 [0,11; 2,77] p=0,4732
≥ 10 g/dL	49/100 (49,0%)	3,55 [2,17; 6,34]	13/41 (31,7%)	6,04 [0,82; NA]	2,07 [0,96; 4,45] p=0,0612	1,54 [0,94; 2,53] p=0,0827	17,30% [0,00%; 34,60%] p=0,0499	1,07 [0,58; 1,98] p=0,8195

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
PGI-S - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,6193								
Ja	42/90 (46,7%)	4,86 [2,17; 7,69]	13/43 (30,2%)	6,04 [0,92; NA]	2,02 [0,93; 4,37] p=0,0729	1,54 [0,93; 2,56] p=0,0920	16,40% [-0,70%; 33,60%] p=0,0606	1,06 [0,57; 1,98] p=0,8534
Nein	14/31 (45,2%)	2,79 [1,45; NA]	2/8 (25,0%)	NA [0,53; NA]	2,47 [0,43; 14,21] p=0,3076	1,81 [0,51; 6,38] p=0,3581	20,20% [-14,60%; 54,90%] p=0,2554	0,82 [0,18; 3,63] p=0,7916
PGI-S - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,0742								
Ja	11/31 (35,5%)	7,69 [2,17; NA]	6/21 (28,6%)	1,48 [0,53; NA]	1,38 [0,41; 4,56] p=0,6056	1,24 [0,54; 2,84] p=0,6072	6,90% [-18,70%; 32,50%] p=0,5971	0,41 [0,14; 1,18] p=0,0997
Nein	45/90 (50,0%)	3,55 [2,17; 5,78]	9/30 (30,0%)	6,04 [0,82; NA]	2,33 [0,96; 5,64] p=0,0576	1,67 [0,93; 2,99] p=0,0866	20,00% [0,60%; 39,40%] p=0,0431	1,38 [0,67; 2,82] p=0,3806
PGI-S - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,6628								
Ja	29/62 (46,8%)	3,55 [2,10; 11,83]	8/26 (30,8%)	NA [0,79; NA]	1,98 [0,75; 5,22] p=0,1677	1,52 [0,81; 2,87] p=0,1959	16,00% [-5,70%; 37,70%] p=0,1475	1,10 [0,50; 2,42] p=0,8061
Nein	27/59 (45,8%)	5,78 [2,30; 13,90]	7/25 (28,0%)	6,04 [0,59; NA]	2,17 [0,79; 5,97] p=0,1317	1,63 [0,82; 3,25] p=0,1612	17,80% [-3,90%; 39,50%] p=0,1088	0,88 [0,38; 2,05] p=0,7711
PGI-S - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,9805								
Ja	12/25 (48,0%)	2,83 [0,79; NA]	6/18 (33,3%)	6,04 [0,53; NA]	1,85 [0,53; 6,48] p=0,3419	1,44 [0,67; 3,11] p=0,3535	14,70% [-14,60%; 44,00%] p=0,3263	1,02 [0,38; 2,77] p=0,9685

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	44/96 (45,8%)	4,86 [2,30; 13,44]	9/33 (27,3%)	NA [0,79; NA]	2,26 [0,95; 5,36] p=0,0626	1,68 [0,92; 3,06] p=0,0889	18,60% [0,40%; 36,70%] p=0,0453	1,03 [0,50; 2,10] p=0,9442
PGI-S - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,7552								
Obere Harnwege	17/38 (44,7%)	7,69 [2,17; NA]	4/16 (25,0%)	NA [0,43; NA]	2,43 [0,66; 8,91] p=0,1783	1,79 [0,71; 4,49] p=0,2147	19,70% [-6,70%; 46,20%] p=0,1437	0,89 [0,30; 2,67] p=0,8375
Untere Harnwege	39/83 (47,0%)	3,55 [2,17; 5,78]	11/35 (31,4%)	6,04 [0,79; NA]	1,93 [0,84; 4,45] p=0,1198	1,50 [0,87; 2,57] p=0,1444	15,60% [-3,20%; 34,30%] p=0,1040	1,08 [0,55; 2,11] p=0,8178
PGI-S - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,9870								
Translokation	8/21 (38,1%)	NA [1,61; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	38,10% [17,30%; 58,90%] p=0,0003	NA [NA; NA] NA
Mutation	46/97 (47,4%)	4,86 [2,23; 7,69]	15/43 (34,9%)	2,17 [0,82; NA]	1,68 [0,80; 3,54] p=0,1690	1,36 [0,86; 2,15] p=0,1897	12,50% [-4,80%; 29,90%] p=0,1571	0,80 [0,44; 1,43] p=0,4486
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (2)								

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

Morbidität– TUSD-3 – RCTTabelle 4-9 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *TUSD-3 – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Urinary Bladder Cancer Symptoms Score (TUSD-3) - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	59/121 (48,8%)	2,73 [1,45; 7,66]	20/51 (39,2%)	1,05 [0,76; 12,48]	1,42 [0,69; 2,89] p=0,3456	1,20 [0,82; 1,76] p=0,3484	8,00% [-8,20%; 24,20%] p=0,3347	0,84 [0,49; 1,44] p=0,5238
Urinary Bladder Cancer Symptoms Score (TUSD-3) - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,7234								
< 65 Jahre	28/49 (57,1%)	2,30 [1,45; 7,66]	5/11 (45,5%)	6,64 [0,49; 12,48]	1,60 [0,43; 5,96] p=0,4850	1,26 [0,63; 2,51] p=0,5164	11,70% [-20,80%; 44,20%] p=0,4812	0,92 [0,35; 2,41] p=0,8719
< 65 Jahre	31/72 (43,1%)	5,06 [0,76; NA]	15/40 (37,5%)	1,05 [0,72; NA]	1,26 [0,57; 2,78] p=0,5686	1,15 [0,71; 1,86] p=0,5729	5,60% [-13,30%; 24,40%] p=0,5638	0,80 [0,43; 1,49] p=0,4868
Urinary Bladder Cancer Symptoms Score (TUSD-3) - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9196								
Männlich	41/84 (48,8%)	2,73 [1,45; 7,72]	15/37 (40,5%)	1,22 [0,76; 12,48]	1,40 [0,64; 3,06] p=0,4026	1,20 [0,77; 1,88] p=0,4162	8,30% [-10,80%; 27,40%] p=0,3960	0,77 [0,42; 1,39] p=0,3809
Weiblich	18/37 (48,6%)	2,10 [0,72; NA]	5/14 (35,7%)	0,82 [0,43; NA]	1,71 [0,48; 6,07] p=0,4121	1,36 [0,63; 2,96] p=0,4355	12,90% [-16,90%; 42,80%] p=0,3953	0,86 [0,32; 2,32] p=0,7662
Urinary Bladder Cancer Symptoms Score (TUSD-3) - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,8337								
CPS ≥ 10	3/7 (42,9%)	6,24 [0,76; NA]	2/4 (50,0%)	NA [0,53; NA]	0,75 [0,06; 8,83] p=0,8273	0,86 [0,23; 3,15] p=0,8163	-7,10% [-68,30%; 54,10%] p=0,8190	0,46 [0,06; 3,31] p=0,4400

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
CPS < 10	35/78 (44,9%)	2,76 [1,41; NA]	12/30 (40,0%)	0,82 [0,72; 12,48]	1,22 [0,52; 2,87] p=0,6489	1,12 [0,68; 1,85] p=0,6540	4,90% [-15,80%; 25,60%] p=0,6448	0,78 [0,40; 1,50] p=0,4513
Urinary Bladder Cancer Symptoms Score (TUSD-3) - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,2668								
0-1	54/111 (48,6%)	2,73 [1,45; 7,72]	19/44 (43,2%)	1,22 [0,76; 12,48]	1,25 [0,62; 2,52] p=0,5400	1,13 [0,76; 1,66] p=0,5482	5,50% [-11,90%; 22,80%] p=0,5366	0,82 [0,48; 1,38] p=0,4482
2	5/10 (50,0%)	1,54 [0,49; NA]	1/7 (14,3%)	0,53 [NA; NA]	6,00 [0,52; 69,75] p=0,1412	3,50 [0,51; 23,81] p=0,2004	35,70% [-4,70%; 76,10%] p=0,0832	0,15 [0,01; 2,47] p=0,1867
Urinary Bladder Cancer Symptoms Score (TUSD-3) - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2304								
Asiatisch	22/33 (66,7%)	1,50 [0,66; 7,66]	3/7 (42,9%)	0,89 [0,49; NA]	2,67 [0,51; 14,06] p=0,2432	1,56 [0,64; 3,78] p=0,3299	23,80% [-16,20%; 63,80%] p=0,2437	0,91 [0,27; 3,04] p=0,8759
Weiß	30/74 (40,5%)	5,06 [1,41; NA]	13/28 (46,4%)	0,81 [0,72; 12,48]	0,79 [0,33; 1,89] p=0,5928	0,87 [0,54; 1,42] p=0,5830	-5,90% [-27,50%; 15,70%] p=0,5931	0,58 [0,30; 1,11] p=0,1019
Andere	7/14 (50,0%)	1,45 [0,49; NA]	4/16 (25,0%)	NA [0,49; NA]	3,00 [0,64; 14,02] p=0,1634	2,00 [0,74; 5,42] p=0,1731	25,00% [-8,70%; 58,70%] p=0,1460	2,02 [0,59; 6,94] p=0,2630
Urinary Bladder Cancer Symptoms Score (TUSD-3) - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,2611								
< 10 g/dL	10/21 (47,6%)	1,54 [0,56; NA]	1/10 (10,0%)	NA [0,49; NA]	8,18 [0,87; 76,58] p=0,0441	4,76 [0,70; 32,24] p=0,1098	37,60% [9,30%; 65,90%] p=0,0092	2,32 [0,30; 18,10] p=0,4234

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
≥ 10 g/dL	49/100 (49,0%)	2,76 [1,45; 7,66]	19/41 (46,3%)	0,85 [0,76; 12,48]	1,11 [0,54; 2,31] p=0,7750	1,06 [0,72; 1,55] p=0,7766	2,70% [-15,50%; 20,80%] p=0,7739	0,70 [0,41; 1,19] p=0,1904
Urinary Bladder Cancer Symptoms Score (TUSD-3) - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,5333								
Ja	46/90 (51,1%)	1,45 [0,76; 7,66]	19/43 (44,2%)	0,85 [0,76; 12,48]	1,32 [0,64; 2,74] p=0,4566	1,16 [0,78; 1,71] p=0,4666	6,90% [-11,20%; 25,00%] p=0,4529	0,82 [0,48; 1,41] p=0,4824
Nein	13/31 (41,9%)	7,06 [2,10; NA]	1/8 (12,5%)	NA [0,53; NA]	5,06 [0,55; 46,24] p=0,1267	3,35 [0,51; 21,98] p=0,2069	29,40% [0,70%; 58,20%] p=0,0448	1,34 [0,17; 10,48] p=0,7802
Urinary Bladder Cancer Symptoms Score (TUSD-3) - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,6446								
Ja	17/31 (54,8%)	0,79 [0,56; NA]	7/21 (33,3%)	1,22 [0,56; NA]	2,43 [0,77; 7,67] p=0,1306	1,65 [0,83; 3,26] p=0,1537	21,50% [-5,20%; 48,20%] p=0,1145	1,01 [0,41; 2,48] p=0,9753
Nein	42/90 (46,7%)	2,89 [1,45; NA]	13/30 (43,3%)	0,89 [0,72; 12,48]	1,14 [0,50; 2,63] p=0,7520	1,08 [0,68; 1,71] p=0,7548	3,30% [-17,20%; 23,80%] p=0,7501	0,74 [0,39; 1,38] p=0,3367
Urinary Bladder Cancer Symptoms Score (TUSD-3) - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,5719								
Ja	34/62 (54,8%)	1,45 [0,59; 5,06]	12/26 (46,2%)	1,12 [0,72; 12,48]	1,42 [0,56; 3,55] p=0,4593	1,19 [0,74; 1,91] p=0,4746	8,70% [-14,10%; 31,50%] p=0,4557	0,95 [0,49; 1,83] p=0,8704
Nein	25/59 (42,4%)	7,06 [2,07; NA]	8/25 (32,0%)	1,05 [0,56; NA]	1,56 [0,58; 4,19] p=0,3763	1,32 [0,69; 2,52] p=0,3930	10,40% [-11,80%; 32,60%] p=0,3600	0,68 [0,30; 1,50] p=0,3365

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Urinary Bladder Cancer Symptoms Score (TUSD-3) - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,4870								
Ja	12/25 (48,0%)	1,45 [0,56; NA]	9/18 (50,0%)	1,05 [0,59; 1,64]	0,92 [0,28; 3,10] p=0,8982	0,96 [0,52; 1,78] p=0,8967	-2,00% [-32,30%; 28,30%] p=0,8970	0,62 [0,25; 1,51] p=0,2944
Nein	47/96 (49,0%)	2,73 [1,45; 7,72]	11/33 (33,3%)	6,65 [0,56; 12,48]	1,92 [0,84; 4,39] p=0,1210	1,47 [0,87; 2,48] p=0,1504	15,60% [-3,30%; 34,60%] p=0,1059	0,94 [0,49; 1,82] p=0,8624
Urinary Bladder Cancer Symptoms Score (TUSD-3) - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,6553								
Obere Harnwege	27/38 (71,1%)	1,45 [0,76; 2,07]	7/16 (43,8%)	1,15 [0,43; NA]	3,16 [0,94; 10,60] p=0,0602	1,62 [0,90; 2,93] p=0,1081	27,30% [-1,00%; 55,60%] p=0,0583	0,91 [0,40; 2,10] p=0,8304
Untere Harnwege	32/83 (38,6%)	6,24 [2,10; NA]	13/35 (37,1%)	1,02 [0,72; 12,48]	1,06 [0,47; 2,40] p=0,8858	1,04 [0,62; 1,73] p=0,8859	1,40% [-17,70%; 20,50%] p=0,8850	0,74 [0,39; 1,42] p=0,3618
Urinary Bladder Cancer Symptoms Score (TUSD-3) - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 1 Punkt, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,5869								
Translokation	16/21 (76,2%)	1,82 [0,53; 6,24]	4/8 (50,0%)	0,76 [0,49; 0,89]	3,20 [0,58; 17,72] p=0,1806	1,52 [0,73; 3,17] p=0,2601	26,20% [-13,00%; 65,30%] p=0,1897	0,46 [0,14; 1,50] p=0,1971
Mutation	41/97 (42,3%)	5,06 [1,45; NA]	16/43 (37,2%)	1,41 [0,76; 12,48]	1,24 [0,59; 2,58] p=0,5755	1,14 [0,72; 1,79] p=0,5809	5,10% [-12,40%; 22,50%] p=0,5704	0,78 [0,43; 1,39] p=0,3924

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TUSD-3: Urinary Bladder Cancer Symptom Score (Zeit bis zur Verschlechterung) Quelle: (2)								

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-BI – RCT

Tabelle 4-10 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *FACT-BI – Physisches Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	20/121 (16,5%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	4,27 [1,10; 16,57] p=0,0147	3,89 [1,13; 13,45] p=0,0318	13,90% [4,10%; 23,80%] p=0,0057	3,26 [0,74; 14,35] p=0,1177
<i>FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,9929</i>								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
< 65 Jahre	8/49 (16,3%)	NA [NA; NA]	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,30% [6,00%; 26,70%] p=0,0020	NA [NA; NA] NA
< 65 Jahre	12/72 (16,7%)	NA [NA; NA]	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]	3,80 [0,81; 17,92] p=0,0749	3,33 [0,79; 14,16] p=0,1027	11,70% [0,70%; 22,60%] p=0,0366	2,64 [0,59; 11,80] p=0,2043
FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5141								
Männlich	14/84 (16,7%)	NA [NA; NA]	1/37 (2,7%)	NA [NA; NA]	7,20 [0,91; 56,96] p=0,0325	6,17 [0,84; 45,18] p=0,0734	14,00% [4,40%; 23,50%] p=0,0041	4,65 [0,61; 35,41] p=0,1376
Weiblich	6/37 (16,2%)	NA [NA; NA]	1/14 (7,1%)	NA [1,48; NA]	2,52 [0,28; 23,02] p=0,4054	2,27 [0,30; 17,21] p=0,4276	9,10% [-8,90%; 27,00%] p=0,3225	1,77 [0,21; 14,73] p=0,5965
FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9933								
CPS ≥ 10	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/4 (25,0%)	NA [1,48; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-67,40%; 17,40%] p=0,2482	NA [NA; NA] p=0,9988
CPS < 10	12/78 (15,4%)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,40% [7,40%; 23,40%] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9917								
0-1	17/111 (15,3%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	3,80 [0,84; 17,19] p=0,0661	3,37 [0,81; 13,98] p=0,0943	10,80% [1,70%; 19,90%] p=0,0203	2,83 [0,65; 12,26] p=0,1640

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
2	3/10 (30,0%)	2,27 [0,82; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,00% [1,60%; 58,40%] p=0,0384	NA [NA; NA] NA
FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9029								
Asiatisch	9/33 (27,3%)	NA [NA; NA]	1/7 (14,3%)	NA [1,08; NA]	2,25 [0,24; 21,38] p=0,4767	1,91 [0,29; 12,74] p=0,5043	13,00% [-17,10%; 43,00%] p=0,3969	1,61 [0,20; 12,71] p=0,6519
Weiß	8/74 (10,8%)	NA [NA; NA]	0/28 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,80% [3,70%; 17,90%] p=0,0027	NA [NA; NA] NA
Andere	3/14 (21,4%)	NA [0,49; NA]	1/16 (6,3%)	NA [1,48; NA]	4,09 [0,37; 44,79] p=0,2303	3,43 [0,40; 29,33] p=0,2606	15,20% [-9,40%; 39,70%] p=0,2256	2,92 [0,30; 28,11] p=0,3546
FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,2556								
< 10 g/dL	4/21 (19,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,48; NA]	2,12 [0,20; 21,89] p=0,5288	1,91 [0,24; 14,91] p=0,5394	9,00% [-16,00%; 34,10%] p=0,4791	0,95 [0,11; 8,52] p=0,9645
≥ 10 g/dL	16/100 (16,0%)	NA [NA; NA]	1/41 (2,4%)	NA [NA; NA]	7,62 [0,98; 59,48] p=0,0252	6,56 [0,90; 47,86] p=0,0636	13,60% [5,00%; 22,20%] p=0,0020	5,44 [0,72; 41,01] p=0,1006
FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,1202								
Ja	16/90 (17,8%)	NA [NA; NA]	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]	9,08 [1,16; 70,93] p=0,0129	7,64 [1,05; 55,77] p=0,0449	15,50% [6,40%; 24,50%] p=0,0009	6,21 [0,82; 46,88] p=0,0764

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5%)	NA [1,48; NA]	1,04 [0,10; 10,81] p=0,9760	1,03 [0,13; 8,01] p=0,9758	0,40% [-25,40%; 26,20%] p=0,9755	0,60 [0,07; 5,38] p=0,6461
FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,9918								
Ja	5/31 (16,1%)	NA [NA; NA]	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,10% [3,20%; 29,10%] p=0,0146	NA [NA; NA] NA
Nein	15/90 (16,7%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	2,80 [0,60; 13,03] p=0,1755	2,50 [0,61; 10,30] p=0,2048	10,00% [-1,80%; 21,80%] p=0,0964	2,18 [0,50; 9,52] p=0,3017
FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,9887								
Ja	12/62 (19,4%)	NA [NA; NA]	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,40% [9,50%; 29,20%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
Nein	8/59 (13,6%)	NA [NA; NA]	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,35; 9,17] p=0,4746	1,70 [0,39; 7,42] p=0,4839	5,60% [-8,20%; 19,30%] p=0,4285	1,07 [0,23; 5,06] p=0,9338
FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,9476								
Ja	6/25 (24,0%)	NA [2,14; NA]	1/18 (5,6%)	NA [1,08; NA]	5,37 [0,59; 49,22] p=0,1102	4,32 [0,57; 32,84] p=0,1574	18,40% [-1,40%; 38,20%] p=0,0680	3,80 [0,46; 31,60] p=0,2165
Nein	14/96 (14,6%)	NA [NA; NA]	1/33 (3,0%)	NA [NA; NA]	5,46 [0,69; 43,27] p=0,0752	4,81 [0,66; 35,20] p=0,1217	11,60% [2,40%; 20,70%] p=0,0135	3,58 [0,47; 27,23] p=0,2181
FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,6469								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Obere Harnwege	8/38 (21,1%)	NA [NA; NA]	1/16 (6,3%)	NA [1,08; NA]	4,00 [0,46; 35,01] p=0,1867	3,37 [0,46; 24,77] p=0,2328	14,80% [-2,80%; 32,40%] p=0,0987	2,27 [0,28; 18,16] p=0,4405
Untere Harnwege	12/83 (14,5%)	NA [NA; NA]	1/35 (2,9%)	NA [NA; NA]	5,75 [0,72; 46,02] p=0,0672	5,06 [0,68; 37,44] p=0,1123	11,60% [2,20%; 21,00%] p=0,0152	4,13 [0,54; 31,81] p=0,1727
FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,4322								
Translokation	6/21 (28,6%)	NA [0,79; NA]	1/8 (12,5%)	NA [1,08; NA]	2,80 [0,28; 27,91] p=0,3744	2,29 [0,32; 16,13] p=0,4070	16,10% [-13,90%; 46,00%] p=0,2933	1,47 [0,18; 12,22] p=0,7232
Mutation	13/97 (13,4%)	NA [NA; NA]	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]	6,50 [0,82; 51,38] p=0,0446	5,76 [0,78; 42,67] p=0,0864	11,10% [2,90%; 19,20%] p=0,0076	4,42 [0,58; 33,81] p=0,1523
<p>a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder Cancer; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (2)</p>								

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

Tabelle 4-11 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *FACT-BI – Physisches Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung* \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	48/121 (39,7%)	6,96 [5,55; 13,44]	17/51 (33,3%)	5,58 [1,45; NA]	1,09 [0,52; 2,28] p=0,8277	1,05 [0,67; 1,65] p=0,8284	1,80% [-13,90%; 17,40%] p=0,8252	0,57 [0,32; 1,03] p=0,0645
<i>FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,4165</i>								
< 65 Jahre	21/49 (42,9%)	6,31 [2,89; NA]	3/11 (27,3%)	NA [0,49; NA]	2,00 [0,47; 8,46] p=0,3444	1,57 [0,57; 4,35] p=0,3841	15,60% [-14,20%; 45,30%] p=0,3044	0,92 [0,27; 3,12] p=0,8896
< 65 Jahre	27/72 (37,5%)	6,96 [3,48; 23,00]	14/40 (35,0%)	3,09 [0,59; 6,74]	1,11 [0,50; 2,50] p=0,7933	1,07 [0,64; 1,80] p=0,7937	2,50% [-16,00%; 21,00%] p=0,7915	0,53 [0,27; 1,02] p=0,0559
<i>FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6492</i>								
Männlich	33/84 (39,3%)	6,96 [3,94; 23,00]	13/37 (35,1%)	5,58 [1,45; NA]	1,20 [0,53; 2,67] p=0,6661	1,12 [0,67; 1,87] p=0,6692	4,20% [-14,40%; 22,70%] p=0,6617	0,56 [0,29; 1,07] p=0,0798
Weiblich	15/37 (40,5%)	7,23 [2,89; 14,06]	4/14 (28,6%)	NA [0,49; NA]	1,71 [0,45; 6,46] p=0,4347	1,42 [0,57; 3,54] p=0,4538	12,00% [-16,50%; 40,40%] p=0,4099	0,74 [0,24; 2,26] p=0,5950
<i>FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,2415</i>								
CPS \geq 10	4/7 (57,1%)	2,46 [0,13; NA]	1/4 (25,0%)	NA [1,45; NA]	4,00 [0,27; 60,33] p=0,3261	2,29 [0,37; 14,03] p=0,3719	32,10% [-23,90%; 88,20%] p=0,2612	2,55 [0,28; 23,00] p=0,4031

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
CPS < 10	29/78 (37,2%)	6,31 [4,86; 9,66]	11/30 (36,7%)	3,52 [0,59; NA]	1,02 [0,43; 2,45] p=0,9608	1,01 [0,58; 1,76] p=0,9606	0,50% [-19,80%; 20,80%] p=0,9605	0,55 [0,27; 1,10] p=0,0899
FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9899								
0-1	47/111 (42,3%)	6,31 [4,86; 9,79]	17/44 (38,6%)	5,58 [1,45; NA]	1,17 [0,57; 2,38] p=0,6736	1,10 [0,71; 1,69] p=0,6770	3,70% [-13,40%; 20,80%] p=0,6705	0,60 [0,34; 1,06] p=0,0793
2	1/10 (10,0%)	NA [0,13; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [-8,60%; 28,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] NA
FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6598								
Asiatisch	17/33 (51,5%)	6,28 [2,17; 9,79]	3/7 (42,9%)	6,74 [0,49; NA]	1,42 [0,27; 7,34] p=0,6812	1,20 [0,48; 3,01] p=0,6942	8,70% [-31,80%; 49,10%] p=0,6747	0,72 [0,21; 2,51] p=0,6057
Weiß	28/74 (37,8%)	6,96 [3,48; 23,00]	10/28 (35,7%)	5,58 [0,79; NA]	1,10 [0,44; 2,71] p=0,8438	1,06 [0,59; 1,89] p=0,8443	2,10% [-18,80%; 23,00%] p=0,8422	0,61 [0,29; 1,28] p=0,1932
Andere	3/14 (21,4%)	13,44 [2,10; 13,44]	4/16 (25,0%)	3,09 [0,53; NA]	0,82 [0,15; 4,50] p=0,8205	0,86 [0,23; 3,19] p=0,8181	-3,60% [-33,80%; 26,60%] p=0,8167	0,17 [0,02; 1,49] p=0,1080
FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,8771								
< 10 g/dL	5/21 (23,8%)	NA [2,83; NA]	2/10 (20,0%)	6,74 [1,45; 6,74]	1,25 [0,20; 7,92] p=0,8155	1,19 [0,28; 5,11] p=0,8145	3,80% [-27,00%; 34,60%] p=0,8082	0,47 [0,09; 2,59] p=0,3880

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
≥ 10 g/dL	43/100 (43,0%)	6,31 [3,94; 9,79]	15/41 (36,6%)	3,52 [0,79; NA]	1,31 [0,62; 2,77] p=0,4836	1,18 [0,74; 1,86] p=0,4930	6,40% [-11,20%; 24,10%] p=0,4763	0,60 [0,33; 1,09] p=0,0937
FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,4121								
Ja	35/90 (38,9%)	7,23 [4,86; 14,06]	16/43 (37,2%)	3,52 [1,45; 6,74]	1,07 [0,51; 2,27] p=0,8527	1,04 [0,66; 1,67] p=0,8529	1,70% [-15,90%; 19,30%] p=0,8517	0,53 [0,29; 0,97] p=0,0396
Nein	13/31 (41,9%)	6,96 [2,76; NA]	1/8 (12,5%)	NA [0,59; NA]	5,06 [0,55; 46,24] p=0,1267	3,35 [0,51; 21,98] p=0,2069	29,40% [0,70%; 58,20%] p=0,0448	1,46 [0,19; 11,44] p=0,7169
FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,5729								
Ja	13/31 (41,9%)	6,31 [2,17; 14,06]	4/21 (19,0%)	NA [0,53; NA]	3,07 [0,83; 11,29] p=0,0873	2,20 [0,83; 5,83] p=0,1123	22,90% [-1,30%; 47,00%] p=0,0634	0,63 [0,20; 2,03] p=0,4398
Nein	35/90 (38,9%)	6,96 [5,55; 23,00]	13/30 (43,3%)	3,52 [1,45; 6,74]	0,83 [0,36; 1,92] p=0,6683	0,90 [0,55; 1,46] p=0,6614	-4,40% [-24,80%; 15,90%] p=0,6693	0,56 [0,29; 1,06] p=0,0761
FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,7096								
Ja	25/62 (40,3%)	6,31 [2,89; NA]	9/26 (34,6%)	3,52 [2,07; NA]	1,28 [0,49; 3,31] p=0,6179	1,17 [0,63; 2,14] p=0,6233	5,70% [-16,30%; 27,70%] p=0,6109	0,68 [0,31; 1,47] p=0,3216
Nein	23/59 (39,0%)	7,23 [3,48; 14,06]	8/25 (32,0%)	6,04 [0,56; NA]	1,36 [0,51; 3,65] p=0,5467	1,22 [0,63; 2,34] p=0,5545	7,00% [-15,10%; 29,10%] p=0,5361	0,51 [0,22; 1,16] p=0,1076

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,3498								
Ja	9/25 (36,0%)	6,28 [2,17; NA]	5/18 (27,8%)	6,04 [2,07; NA]	1,46 [0,39; 5,45] p=0,5748	1,30 [0,52; 3,22] p=0,5765	8,20% [-19,70%; 36,20%] p=0,5645	0,88 [0,28; 2,69] p=0,8166
Nein	39/96 (40,6%)	6,96 [4,86; 23,00]	12/33 (36,4%)	3,52 [0,59; NA]	1,20 [0,53; 2,71] p=0,6670	1,12 [0,67; 1,86] p=0,6714	4,30% [-14,90%; 23,40%] p=0,6624	0,49 [0,25; 0,95] p=0,0343
FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,5407								
Obere Harnwege	16/38 (42,1%)	9,66 [6,24; NA]	6/16 (37,5%)	2,53 [0,49; NA]	1,21 [0,36; 4,02] p=0,7554	1,12 [0,54; 2,34] p=0,7572	4,60% [-23,80%; 33,10%] p=0,7510	0,47 [0,18; 1,22] p=0,1207
Untere Harnwege	32/83 (38,6%)	6,31 [3,48; 23,00]	11/35 (31,4%)	5,58 [0,79; NA]	1,37 [0,59; 3,17] p=0,4645	1,23 [0,70; 2,15] p=0,4742	7,10% [-11,50%; 25,70%] p=0,4529	0,70 [0,35; 1,41] p=0,3208
FACT-BI - Subskala – Physisches Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,0739								
Translokation	10/21 (47,6%)	6,24 [1,38; NA]	1/8 (12,5%)	NA [5,58; NA]	6,36 [0,66; 61,20] p=0,0869	3,81 [0,58; 25,15] p=0,1649	35,10% [3,80%; 66,40%] p=0,0280	3,25 [0,41; 25,71] p=0,2631
Mutation	37/97 (38,1%)	7,23 [5,55; 14,06]	16/43 (37,2%)	3,09 [0,79; 6,74]	1,04 [0,50; 2,19] p=0,9165	1,02 [0,65; 1,63] p=0,9164	0,90% [-16,40%; 18,30%] p=0,9160	0,43 [0,24; 0,79] p=0,0064

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder Cancer; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (2)								

Tabelle 4-12 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *FACT-BI – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	39/121 (32,2%)	NA [5,55; NA]	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	7,65 [2,21; 26,46] p=0,0003	5,53 [1,79; 17,05] p=0,0029	27,50% [16,10%; 39,00%] p<0,0001	4,43 [1,34; 14,61] p=0,0145
<i>FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,9897</i>								
< 65 Jahre	16/49 (32,7%)	NA [4,86; NA]	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	32,70% [19,50%; 45,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
< 65 Jahre	23/72 (31,9%)	11,17 [5,06; NA]	3/40 (7,5%)	NA [4,63; NA]	5,79 [1,61; 20,75] p=0,0035	4,26 [1,36; 13,31] p=0,0127	24,40% [10,90%; 38,00%] p=0,0004	2,93 [0,88; 9,77] p=0,0805
FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8235								
Männlich	27/84 (32,1%)	NA [5,06; NA]	2/37 (5,4%)	NA [4,63; NA]	8,29 [1,86; 37,03] p=0,0016	5,95 [1,49; 23,71] p=0,0115	26,70% [14,40%; 39,10%] p<0,0001	4,33 [1,03; 18,20] p=0,0458
Weiblich	12/37 (32,4%)	NA [3,29; NA]	1/14 (7,1%)	NA [0,53; NA]	6,24 [0,73; 53,42] p=0,0671	4,54 [0,65; 31,76] p=0,1273	25,30% [5,10%; 45,50%] p=0,0143	3,12 [0,41; 24,02] p=0,2751
FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,1784								
CPS ≥ 10	3/7 (42,9%)	6,24 [1,45; NA]	1/4 (25,0%)	NA [0,53; NA]	2,25 [0,15; 33,93] p=0,5723	1,71 [0,26; 11,47] p=0,5783	17,90% [-38,20%; 73,90%] p=0,5325	0,74 [0,06; 8,67] p=0,8081
CPS < 10	21/78 (26,9%)	NA [5,55; NA]	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	10,68 [1,37; 83,44] p=0,0067	8,08 [1,14; 57,42] p=0,0368	23,60% [11,80%; 35,30%] p<0,0001	6,81 [0,92; 50,61] p=0,0609
FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9910								
0-1	36/111 (32,4%)	NA [5,06; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	6,56 [1,90; 22,62] p=0,0010	4,76 [1,54; 14,65] p=0,0066	25,60% [14,20%; 37,10%] p<0,0001	3,86 [1,19; 12,54] p=0,0246
2	3/10 (30,0%)	11,17 [0,49; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,00% [1,60%; 58,40%] p=0,0384	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: $p=0,9935$								
Asiatisch	12/33 (36,4%)	NA [4,63; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	36,40% [20,00%; 52,80%] $p<0,0001$	NA [NA; NA] NA
Weiß	23/74 (31,1%)	11,17 [5,06; NA]	2/28 (7,1%)	NA [4,63; NA]	5,86 [1,28; 26,81] $p=0,0126$	4,35 [1,10; 17,26] $p=0,0365$	23,90% [9,70%; 38,20%] $p=0,0010$	3,74 [0,88; 15,86] $p=0,0739$
Andere	4/14 (28,6%)	NA [0,56; NA]	1/16 (6,3%)	NA [0,53; NA]	6,00 [0,58; 61,84] $p=0,1076$	4,57 [0,58; 36,25] $p=0,1502$	22,30% [-4,10%; 48,80%] $p=0,0984$	3,46 [0,39; 30,93] $p=0,2675$
FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: $p=0,5667$								
< 10 g/dL	10/21 (47,6%)	5,06 [1,74; NA]	1/10 (10,0%)	NA [0,53; NA]	8,18 [0,87; 76,58] $p=0,0441$	4,76 [0,70; 32,24] $p=0,1098$	37,60% [9,30%; 65,90%] $p=0,0092$	2,12 [0,27; 16,66] $p=0,4768$
\geq 10 g/dL	29/100 (29,0%)	NA [5,62; NA]	2/41 (4,9%)	NA [NA; NA]	7,96 [1,80; 35,17] $p=0,0018$	5,95 [1,49; 23,77] $p=0,0117$	24,10% [13,10%; 35,20%] $p<0,0001$	4,66 [1,11; 19,54] $p=0,0354$
FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: $p=0,1084$								
Ja	30/90 (33,3%)	NA [4,86; NA]	2/43 (4,7%)	NA [NA; NA]	10,25 [2,32; 45,27] $p=0,0003$	7,17 [1,79; 28,61] $p=0,0053$	28,70% [17,10%; 40,30%] $p<0,0001$	5,89 [1,41; 24,66] $p=0,0152$
Nein	9/31 (29,0%)	11,17 [5,58; NA]	1/8 (12,5%)	NA [0,53; NA]	2,86 [0,31; 26,74] $p=0,3460$	2,32 [0,34; 15,75] $p=0,3882$	16,50% [-11,40%; 44,50%] $p=0,2461$	0,63 [0,07; 5,43] $p=0,6768$

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: $p=0,8466$								
Ja	9/31 (29,0%)	NA [3,29; NA]	1/21 (4,8%)	NA [4,63; NA]	8,18 [0,95; 70,44] $p=0,0309$	6,10 [0,83; 44,62] $p=0,0750$	24,30% [5,90%; 42,70%] $p=0,0097$	3,18 [0,40; 25,23] $p=0,2735$
Nein	30/90 (33,3%)	11,17 [5,55; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	7,00 [1,56; 31,37] $p=0,0044$	5,00 [1,27; 19,68] $p=0,0213$	26,70% [13,50%; 39,90%] $p<0,0001$	4,32 [1,03; 18,06] $p=0,0453$
FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: $p=0,3213$								
Ja	21/62 (33,9%)	NA [4,86; NA]	1/26 (3,8%)	NA [4,63; NA]	12,80 [1,62; 101,15] $p=0,0032$	8,81 [1,25; 62,09] $p=0,0290$	30,00% [16,10%; 43,90%] $p<0,0001$	7,62 [1,02; 56,64] $p=0,0473$
Nein	18/59 (30,5%)	11,17 [5,06; NA]	2/25 (8,0%)	NA [2,14; NA]	5,05 [1,07; 23,73] $p=0,0277$	3,81 [0,96; 15,22] $p=0,0580$	22,50% [6,70%; 38,40%] $p=0,0054$	2,01 [0,46; 8,71] $p=0,3527$
FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: $p=0,5889$								
Ja	11/25 (44,0%)	4,63 [0,76; NA]	2/18 (11,1%)	NA [2,14; NA]	6,29 [1,19; 33,35] $p=0,0220$	3,96 [1,00; 15,73] $p=0,0505$	32,90% [8,60%; 57,20%] $p=0,0079$	3,33 [0,74; 15,07] $p=0,1182$
Nein	28/96 (29,2%)	NA [5,58; NA]	1/33 (3,0%)	NA [NA; NA]	13,18 [1,72; 101,18] $p=0,0020$	9,63 [1,36; 67,99] $p=0,0232$	26,10% [15,30%; 36,90%] $p<0,0001$	6,68 [0,91; 49,13] $p=0,0619$
FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: $p=0,9896$								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Obere Harnwege	12/38 (31,6%)	NA [4,86; NA]	0/16 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	31,60% [16,80%; 46,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Untere Harnwege	27/83 (32,5%)	11,17 [5,06; NA]	3/35 (8,6%)	NA [4,63; NA]	5,14 [1,45; 18,30] p=0,0066	3,79 [1,23; 11,70] p=0,0202	24,00% [10,30%; 37,70%] p=0,0006	3,02 [0,91; 9,95] p=0,0698
FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,9876								
Translokation	7/21 (33,3%)	NA [4,17; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [13,20%; 53,50%] p=0,0012	NA [NA; NA] NA
Mutation	31/97 (32,0%)	NA [5,06; NA]	3/43 (7,0%)	NA [NA; NA]	6,26 [1,80; 21,82] p=0,0015	4,58 [1,48; 14,17] p=0,0083	25,00% [13,00%; 37,00%] p<0,0001	3,28 [1,00; 10,74] p=0,0497
<p>a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder Cancer; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (2)</p>								

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

Tabelle 4-13 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *FACT-BI – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	40/121 (33,1%)	20,04 [5,75; NA]	13/51 (25,5%)	NA [1,45; NA]	1,35 [0,64; 2,85] p=0,4351	1,24 [0,71; 2,17] p=0,4479	6,30% [-9,20%; 21,80%] p=0,4262	0,75 [0,39; 1,43] p=0,3782
<i>FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,9449</i>								
< 65 Jahre	17/49 (34,7%)	20,04 [4,14; NA]	3/11 (27,3%)	NA [0,79; NA]	1,42 [0,33; 6,05] p=0,6399	1,27 [0,45; 3,59] p=0,6497	7,40% [-22,10%; 36,90%] p=0,6220	0,73 [0,21; 2,54] p=0,6259
\geq 65 Jahre	23/72 (31,9%)	9,00 [3,48; NA]	10/40 (25,0%)	NA [1,45; NA]	1,41 [0,59; 3,36] p=0,4419	1,28 [0,68; 2,41] p=0,4485	6,90% [-10,30%; 24,20%] p=0,4289	0,84 [0,40; 1,76] p=0,6426
<i>FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1439</i>								
Männlich	29/84 (34,5%)	NA [3,71; NA]	8/37 (21,6%)	NA [2,20; NA]	1,91 [0,78; 4,71] p=0,1575	1,60 [0,81; 3,15] p=0,1777	12,90% [-3,80%; 29,60%] p=0,1303	1,04 [0,47; 2,29] p=0,9160
Weiblich	11/37 (29,7%)	20,04 [5,75; 20,04]	5/14 (35,7%)	1,41 [0,43; NA]	0,76 [0,21; 2,80] p=0,6840	0,83 [0,35; 1,97] p=0,6759	-6,00% [-35,10%; 23,10%] p=0,6869	0,37 [0,12; 1,09] p=0,0708
<i>FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9935</i>								
CPS \geq 10	4/7 (57,1%)	1,82 [0,53; NA]	2/4 (50,0%)	NA [0,53; NA]	1,33 [0,11; 15,70] p=0,8273	1,14 [0,35; 3,69] p=0,8232	7,10% [-54,10%; 68,30%] p=0,8190	1,33 [0,24; 7,26] p=0,7450

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
CPS < 10	29/78 (37,2%)	6,93 [3,55; NA]	7/30 (23,3%)	NA [1,45; NA]	1,95 [0,74; 5,09] p=0,1736	1,59 [0,78; 3,24] p=0,1983	13,80% [-4,70%; 32,40%] p=0,1435	1,13 [0,49; 2,58] p=0,7737
FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9866								
0-1	37/111 (33,3%)	20,04 [5,75; NA]	13/44 (29,5%)	NA [1,45; NA]	1,19 [0,56; 2,54] p=0,6503	1,13 [0,67; 1,91] p=0,6535	3,80% [-12,30%; 19,90%] p=0,6443	0,77 [0,41; 1,45] p=0,4211
2	3/10 (30,0%)	2,27 [0,82; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,00% [1,60%; 58,40%] p=0,0384	NA [NA; NA] NA
FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4586								
Asiatisch	14/33 (42,4%)	20,04 [1,51; NA]	2/7 (28,6%)	4,21 [0,82; NA]	1,84 [0,31; 10,91] p=0,5022	1,49 [0,43; 5,12] p=0,5310	13,90% [-23,60%; 51,30%] p=0,4687	1,06 [0,24; 4,73] p=0,9339
Weiß	23/74 (31,1%)	9,00 [5,55; NA]	10/28 (35,7%)	2,20 [0,79; NA]	0,81 [0,33; 2,03] p=0,6569	0,87 [0,48; 1,59] p=0,6508	-4,60% [-25,30%; 16,00%] p=0,6600	0,53 [0,25; 1,12] p=0,0977
Andere	3/14 (21,4%)	NA [2,14; NA]	1/16 (6,3%)	NA [0,59; NA]	4,09 [0,37; 44,79] p=0,2303	3,43 [0,40; 29,33] p=0,2606	15,20% [-9,40%; 39,70%] p=0,2256	2,06 [0,21; 19,89] p=0,5337
FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,2342								
< 10 g/dL	3/21 (14,3%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,76; NA]	0,67 [0,09; 4,80] p=0,6908	0,71 [0,14; 3,62] p=0,6845	-5,70% [-34,70%; 23,20%] p=0,6989	0,32 [0,05; 1,91] p=0,2094

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
≥ 10 g/dL	37/100 (37,0%)	9,00 [3,71; NA]	11/41 (26,8%)	NA [1,41; NA]	1,60 [0,72; 3,57] p=0,2488	1,38 [0,78; 2,43] p=0,2661	10,20% [-6,40%; 26,70%] p=0,2280	0,93 [0,47; 1,83] p=0,8410
FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,4697								
Ja	31/90 (34,4%)	9,00 [5,55; NA]	11/43 (25,6%)	NA [1,45; NA]	1,53 [0,68; 3,44] p=0,3055	1,35 [0,75; 2,42] p=0,3181	8,90% [-7,50%; 25,20%] p=0,2872	0,89 [0,44; 1,77] p=0,7306
Nein	9/31 (29,0%)	NA [2,27; NA]	2/8 (25,0%)	NA [0,53; NA]	1,23 [0,21; 7,26] p=0,8235	1,16 [0,31; 4,35] p=0,8243	4,00% [-30,00%; 38,00%] p=0,8162	0,56 [0,12; 2,60] p=0,4574
FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,6012								
Ja	9/31 (29,0%)	NA [3,55; NA]	3/21 (14,3%)	NA [1,41; NA]	2,46 [0,58; 10,44] p=0,2200	2,03 [0,62; 6,64] p=0,2402	14,70% [-7,10%; 36,60%] p=0,1868	1,01 [0,27; 3,78] p=0,9906
Nein	31/90 (34,4%)	20,04 [5,55; NA]	10/30 (33,3%)	4,21 [0,79; NA]	1,05 [0,44; 2,52] p=0,9119	1,03 [0,58; 1,85] p=0,9119	1,10% [-18,40%; 20,60%] p=0,9112	0,72 [0,35; 1,48] p=0,3779
FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,1301								
Ja	22/62 (35,5%)	20,04 [2,89; NA]	5/26 (19,2%)	NA [0,79; NA]	2,31 [0,77; 6,98] p=0,1337	1,84 [0,78; 4,34] p=0,1609	16,30% [-3,00%; 35,50%] p=0,0983	1,32 [0,50; 3,48] p=0,5805
Nein	18/59 (30,5%)	NA [3,71; NA]	8/25 (32,0%)	3,35 [0,76; NA]	0,93 [0,34; 2,55] p=0,8931	0,95 [0,48; 1,90] p=0,8920	-1,50% [-23,20%; 20,20%] p=0,8930	0,50 [0,22; 1,17] p=0,1089

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,3054								
Ja	6/25 (24,0%)	NA [3,48; NA]	2/18 (11,1%)	NA [3,35; NA]	2,53 [0,45; 14,29] p=0,2896	2,16 [0,49; 9,50] p=0,3082	12,90% [-9,30%; 35,00%] p=0,2543	1,57 [0,32; 7,80] p=0,5803
Nein	34/96 (35,4%)	20,04 [4,14; NA]	11/33 (33,3%)	2,20 [0,79; NA]	1,10 [0,47; 2,53] p=0,8292	1,06 [0,61; 1,85] p=0,8299	2,10% [-16,60%; 20,80%] p=0,8273	0,62 [0,31; 1,24] p=0,1757
FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,3523								
Obere Harnwege	17/38 (44,7%)	20,04 [2,14; NA]	3/16 (18,8%)	NA [0,43; NA]	3,51 [0,86; 14,35] p=0,0736	2,39 [0,81; 7,02] p=0,1144	26,00% [1,20%; 50,80%] p=0,0401	1,31 [0,38; 4,50] p=0,6698
Untere Harnwege	23/83 (27,7%)	NA [5,55; NA]	10/35 (28,6%)	3,35 [0,79; NA]	0,96 [0,40; 2,30] p=0,9245	0,97 [0,52; 1,82] p=0,9240	-0,90% [-18,70%; 16,90%] p=0,9245	0,62 [0,30; 1,32] p=0,2152
FACT-BI - Subskala – Soziales/familienbezogenes Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,5089								
Translokation	7/21 (33,3%)	20,04 [2,17; 20,04]	1/8 (12,5%)	NA [1,45; NA]	3,50 [0,36; 34,33] p=0,2703	2,67 [0,39; 18,38] p=0,3194	20,80% [-9,70%; 51,40%] p=0,1810	1,47 [0,18; 12,21] p=0,7232
Mutation	32/97 (33,0%)	NA [4,14; NA]	12/43 (27,9%)	4,21 [1,41; NA]	1,27 [0,58; 2,80] p=0,5515	1,18 [0,68; 2,06] p=0,5566	5,10% [-11,30%; 21,40%] p=0,5423	0,73 [0,38; 1,42] p=0,3569

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder Cancer; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (2)								

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

Tabelle 4-14 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *FACT-BI – Emotionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung* \geq Schwellenwert 3,6 Punkte, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	49/121 (40,5%)	6,96 [3,02; NA]	8/51 (15,7%)	NA [6,04; NA]	3,60 [1,55; 8,32] p=0,0020	2,59 [1,31; 5,10] p=0,0060	25,40% [11,20%; 39,50%] p=0,0004	1,89 [0,87; 4,09] p=0,1087
<i>FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,2893</i>								
< 65 Jahre	24/49 (49,0%)	5,55 [0,99; NA]	1/11 (9,1%)	NA [0,49; NA]	9,60 [1,14; 80,83] p=0,0162	5,39 [0,81; 35,68] p=0,0808	39,90% [17,90%; 61,90%] p=0,0004	4,67 [0,63; 34,50] p=0,1314
\geq 65 Jahre	25/72 (34,7%)	10,41 [2,96; NA]	7/40 (17,5%)	7,72 [3,48; NA]	2,51 [0,97; 6,48] p=0,0543	1,98 [0,94; 4,17] p=0,0709	17,20% [1,10%; 33,30%] p=0,0362	1,40 [0,60; 3,25] p=0,4351
<i>FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8395</i>								
Männlich	32/84 (38,1%)	12,75 [4,63; NA]	5/37 (13,5%)	NA [3,48; NA]	3,94 [1,39; 11,15] p=0,0071	2,82 [1,19; 6,66] p=0,0181	24,60% [9,40%; 39,70%] p=0,0015	2,02 [0,78; 5,19] p=0,1455
Weiblich	17/37 (45,9%)	3,29 [0,82; NA]	3/14 (21,4%)	7,72 [0,53; 7,72]	3,12 [0,74; 13,04] p=0,1131	2,14 [0,74; 6,20] p=0,1593	24,50% [-2,30%; 51,30%] p=0,0733	1,65 [0,48; 5,64] p=0,4244
<i>FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,4298</i>								
CPS \geq 10	2/7 (28,6%)	NA [0,59; NA]	1/4 (25,0%)	NA [0,53; NA]	1,20 [0,07; 19,63] p=0,9029	1,14 [0,14; 8,99] p=0,8990	3,60% [-50,50%; 57,60%] p=0,8969	1,17 [0,11; 12,98] p=0,8968

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
CPS < 10	31/78 (39,7%)	6,96 [2,96; 18,63]	4/30 (13,3%)	NA [7,72; NA]	4,29 [1,36; 13,49] p=0,0089	2,98 [1,15; 7,73] p=0,0246	26,40% [10,10%; 42,70%] p=0,0015	2,44 [0,86; 6,92] p=0,0930
FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9863								
0-1	44/111 (39,6%)	10,41 [3,29; NA]	8/44 (18,2%)	NA [6,04; NA]	2,96 [1,26; 6,95] p=0,0110	2,18 [1,12; 4,25] p=0,0221	21,50% [6,90%; 36,00%] p=0,0039	1,73 [0,81; 3,69] p=0,1530
2	5/10 (50,0%)	0,85 [0,49; 5,65]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [19,00%; 81,00%] p=0,0016	NA [NA; NA] NA
FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4000								
Asiatisch	18/33 (54,5%)	5,55 [0,99; 18,63]	1/7 (14,3%)	NA [0,89; NA]	7,20 [0,78; 66,63] p=0,0557	3,82 [0,61; 24,07] p=0,1538	40,30% [9,30%; 71,30%] p=0,0109	2,65 [0,35; 20,01] p=0,3443
Weiß	22/74 (29,7%)	NA [6,24; NA]	5/28 (17,9%)	7,72 [6,04; NA]	1,95 [0,66; 5,78] p=0,2275	1,67 [0,70; 3,97] p=0,2498	11,90% [-5,70%; 29,50%] p=0,1861	1,32 [0,50; 3,49] p=0,5757
Andere	9/14 (64,3%)	0,84 [0,49; 5,65]	2/16 (12,5%)	NA [0,53; NA]	12,60 [2,00; 79,44] p=0,0039	5,14 [1,33; 19,92] p=0,0178	51,80% [21,90%; 81,70%] p=0,0007	4,09 [0,84; 19,82] p=0,0800
FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,6161								
< 10 g/dL	12/21 (57,1%)	2,10 [0,76; 10,41]	1/10 (10,0%)	NA [0,53; NA]	12,00 [1,28; 112,66] p=0,0144	5,71 [0,86; 38,05] p=0,0716	47,10% [19,00%; 75,30%] p=0,0010	2,64 [0,34; 20,48] p=0,3522

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
≥ 10 g/dL	37/100 (37,0%)	12,75 [4,63; NA]	7/41 (17,1%)	7,72 [6,04; NA]	2,85 [1,15; 7,08] p=0,0208	2,17 [1,05; 4,46] p=0,0356	19,90% [5,00%; 34,80%] p=0,0088	1,71 [0,76; 3,83] p=0,1953
FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9999								
Ja	34/90 (37,8%)	12,75 [3,02; NA]	7/43 (16,3%)	NA [6,04; NA]	3,12 [1,25; 7,79] p=0,0124	2,32 [1,12; 4,80] p=0,0234	21,50% [6,60%; 36,40%] p=0,0047	1,82 [0,81; 4,11] p=0,1495
Nein	15/31 (48,4%)	5,65 [0,79; NA]	1/8 (12,5%)	NA [0,53; NA]	6,56 [0,72; 59,85] p=0,0694	3,87 [0,60; 25,09] p=0,1558	35,90% [7,00%; 64,80%] p=0,0149	1,77 [0,23; 13,63] p=0,5846
FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,9396								
Ja	10/31 (32,3%)	NA [0,95; NA]	2/21 (9,5%)	NA [0,56; NA]	4,52 [0,88; 23,32] p=0,0587	3,39 [0,82; 13,92] p=0,0907	22,70% [2,00%; 43,40%] p=0,0313	1,90 [0,42; 8,70] p=0,4061
Nein	39/90 (43,3%)	6,24 [2,14; 18,63]	6/30 (20,0%)	7,72 [3,48; NA]	3,06 [1,14; 8,21] p=0,0228	2,17 [1,02; 4,60] p=0,0443	23,30% [5,70%; 40,90%] p=0,0094	1,92 [0,81; 4,54] p=0,1364
FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,0715								
Ja	29/62 (46,8%)	5,55 [0,95; 18,63]	3/26 (11,5%)	NA [7,72; NA]	6,74 [1,83; 24,78] p=0,0018	4,05 [1,35; 12,14] p=0,0124	35,20% [17,80%; 52,70%] p<0,0001	3,85 [1,17; 12,67] p=0,0264
Nein	20/59 (33,9%)	10,41 [3,29; NA]	5/25 (20,0%)	6,04 [0,56; NA]	2,05 [0,67; 6,28] p=0,2054	1,70 [0,72; 4,01] p=0,2298	13,90% [-5,90%; 33,70%] p=0,1687	0,87 [0,33; 2,35] p=0,7878

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: $p=0,9439$								
Ja	12/25 (48,0%)	3,02 [0,92; NA]	4/18 (22,2%)	6,04 [3,48; 7,72]	3,23 [0,83; 12,59] p=0,0882	2,16 [0,83; 5,62] p=0,1143	25,80% [-1,70%; 53,20%] p=0,0655	3,20 [0,88; 11,63] p=0,0778
Nein	37/96 (38,5%)	10,41 [5,55; NA]	4/33 (12,1%)	NA [NA; NA]	4,55 [1,48; 13,98] p=0,0051	3,18 [1,23; 8,24] p=0,0173	26,40% [11,60%; 41,20%] p=0,0005	2,23 [0,79; 6,25] p=0,1284
FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: $p=0,8177$								
Obere Harnwege	20/38 (52,6%)	5,55 [1,45; NA]	3/16 (18,8%)	7,72 [0,89; NA]	4,82 [1,18; 19,68] p=0,0227	2,81 [0,97; 8,13] p=0,0572	33,90% [9,00%; 58,70%] p=0,0075	1,63 [0,48; 5,55] p=0,4313
Untere Harnwege	29/83 (34,9%)	10,41 [2,96; NA]	5/35 (14,3%)	NA [6,04; NA]	3,22 [1,13; 9,20] p=0,0242	2,45 [1,03; 5,80] p=0,0422	20,70% [5,20%; 36,10%] p=0,0089	1,97 [0,76; 5,08] p=0,1633
FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: $p=0,0189$								
Translokation	9/21 (42,9%)	5,55 [0,72; NA]	3/8 (37,5%)	0,82 [0,49; NA]	1,25 [0,23; 6,65] p=0,7970	1,14 [0,41; 3,17] p=0,7979	5,40% [-34,30%; 45,00%] p=0,7912	0,48 [0,13; 1,80] p=0,2748
Mutation	39/97 (40,2%)	10,41 [3,02; NA]	5/43 (11,6%)	NA [6,04; NA]	5,11 [1,85; 14,13] p=0,0008	3,46 [1,47; 8,16] p=0,0046	28,60% [14,90%; 42,30%] p<0,0001	2,79 [1,10; 7,07] p=0,0312

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder Cancer; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (2)								

Tabelle 4-15 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *FACT-BI – Emotionales Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6 Punkte*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	49/121 (40,5%)	6,24 [4,21; 16,62]	15/51 (29,4%)	6,74 [1,74; NA]	1,48 [0,70; 3,13] p=0,2940	1,28 [0,78; 2,10] p=0,3251	8,40% [-7,20%; 23,90%] p=0,2911	0,91 [0,50; 1,66] p=0,7567
<i>FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,6784</i>								
< 65 Jahre	22/49 (44,9%)	6,24 [4,21; 26,94]	3/11 (27,3%)	NA [0,79; NA]	2,17 [0,51; 9,18] p=0,2880	1,65 [0,60; 4,54] p=0,3351	17,60% [-12,20%; 47,40%] p=0,2460	0,99 [0,29; 3,35] p=0,9895

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
< 65 Jahre	27/72 (37,5%)	5,55 [2,83; NA]	12/40 (30,0%)	2,96 [1,51; NA]	1,40 [0,61; 3,20] p=0,4268	1,25 [0,71; 2,19] p=0,4344	7,50% [-10,60%; 25,60%] p=0,4161	0,80 [0,41; 1,58] p=0,5229
FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4246								
Männlich	36/84 (42,9%)	5,58 [3,52; NA]	11/37 (29,7%)	6,74 [1,74; NA]	1,77 [0,78; 4,05] p=0,1740	1,44 [0,83; 2,51] p=0,1953	13,10% [-5,00%; 31,30%] p=0,1560	0,95 [0,48; 1,87] p=0,8800
Weiblich	13/37 (35,1%)	8,41 [2,92; 26,94]	4/14 (28,6%)	1,51 [0,53; NA]	1,35 [0,35; 5,18] p=0,6604	1,23 [0,48; 3,14] p=0,6653	6,60% [-21,70%; 34,80%] p=0,6485	0,51 [0,16; 1,58] p=0,2417
FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,5952								
CPS ≥ 10	4/7 (57,1%)	4,21 [1,41; NA]	2/4 (50,0%)	NA [0,53; NA]	1,33 [0,11; 15,70] p=0,8273	1,14 [0,35; 3,69] p=0,8232	7,10% [-54,10%; 68,30%] p=0,8190	0,53 [0,08; 3,30] p=0,4918
CPS < 10	28/78 (35,9%)	7,23 [4,83; 26,94]	7/30 (23,3%)	6,74 [1,51; NA]	1,84 [0,70; 4,83] p=0,2136	1,54 [0,75; 3,14] p=0,2365	12,60% [-5,90%; 31,10%] p=0,1832	1,06 [0,46; 2,45] p=0,8910
FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9799								
0-1	49/111 (44,1%)	5,62 [4,17; 9,43]	14/44 (31,8%)	6,74 [1,51; NA]	1,69 [0,81; 3,54] p=0,1603	1,39 [0,86; 2,24] p=0,1817	12,30% [-4,20%; 28,90%] p=0,1450	0,91 [0,50; 1,65] p=0,7519
2	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/7 (14,3%)	1,97 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-14,30% [-40,20%; 11,60%] p=0,2801	NA [NA; NA] p=1,0000

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7423								
Asiatisch	20/33 (60,6%)	5,58 [2,86; 8,41]	3/7 (42,9%)	4,35 [1,74; NA]	2,05 [0,39; 10,70] p=0,3942	1,41 [0,58; 3,47] p=0,4497	17,70% [-22,50%; 58,00%] p=0,3877	0,91 [0,26; 3,12] p=0,8774
Weiß	27/74 (36,5%)	5,55 [4,17; NA]	9/28 (32,1%)	2,96 [0,79; NA]	1,21 [0,48; 3,05] p=0,6835	1,14 [0,61; 2,10] p=0,6869	4,30% [-16,10%; 24,80%] p=0,6777	0,73 [0,34; 1,56] p=0,4130
Andere	2/14 (14,3%)	NA [0,56; NA]	3/16 (18,8%)	NA [0,53; NA]	0,72 [0,10; 5,09] p=0,7476	0,76 [0,15; 3,92] p=0,7451	-4,50% [-31,00%; 22,00%] p=0,7412	0,51 [0,09; 3,08] p=0,4646
FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,4036								
< 10 g/dL	4/21 (19,0%)	NA [9,43; NA]	2/10 (20,0%)	6,74 [0,76; 6,74]	0,94 [0,14; 6,25] p=0,9508	0,95 [0,21; 4,36] p=0,9499	-1,00% [-30,90%; 29,00%] p=0,9503	0,32 [0,05; 1,92] p=0,2121
≥ 10 g/dL	45/100 (45,0%)	5,55 [3,52; 8,41]	13/41 (31,7%)	2,96 [1,51; NA]	1,76 [0,82; 3,79] p=0,1466	1,42 [0,86; 2,34] p=0,1689	13,30% [-4,00%; 30,60%] p=0,1312	0,89 [0,48; 1,66] p=0,7164
FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,2418								
Ja	41/90 (45,6%)	5,55 [2,92; 8,41]	13/43 (30,2%)	6,74 [1,51; NA]	1,93 [0,89; 4,18] p=0,0936	1,51 [0,91; 2,50] p=0,1130	15,30% [-1,80%; 32,50%] p=0,0800	0,99 [0,53; 1,86] p=0,9867
Nein	8/31 (25,8%)	16,62 [6,24; NA]	2/8 (25,0%)	NA [0,53; NA]	1,04 [0,17; 6,26] p=0,9633	1,03 [0,27; 3,94] p=0,9630	0,80% [-32,90%; 34,50%] p=0,9626	0,38 [0,08; 1,88] p=0,2341

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,9021								
Ja	15/31 (48,4%)	5,55 [2,83; 7,23]	5/21 (23,8%)	2,07 [0,59; NA]	3,00 [0,88; 10,23] p=0,0767	2,03 [0,87; 4,74] p=0,1008	24,60% [-0,70%; 49,90%] p=0,0571	0,62 [0,22; 1,79] p=0,3812
Nein	34/90 (37,8%)	16,62 [4,83; 26,94]	10/30 (33,3%)	6,74 [1,51; NA]	1,21 [0,51; 2,90] p=0,6631	1,13 [0,64; 2,01] p=0,6676	4,40% [-15,20%; 24,10%] p=0,6570	0,83 [0,41; 1,69] p=0,6024
FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,2236								
Ja	27/62 (43,5%)	5,55 [3,52; 26,94]	7/26 (26,9%)	NA [1,51; NA]	2,09 [0,77; 5,70] p=0,1462	1,62 [0,81; 3,24] p=0,1743	16,60% [-4,40%; 37,70%] p=0,1216	1,17 [0,51; 2,69] p=0,7183
Nein	22/59 (37,3%)	7,23 [2,86; NA]	8/25 (32,0%)	2,89 [0,76; NA]	1,26 [0,47; 3,41] p=0,6457	1,17 [0,60; 2,25] p=0,6499	5,30% [-16,80%; 27,30%] p=0,6385	0,52 [0,23; 1,18] p=0,1157
FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,1668								
Ja	11/25 (44,0%)	5,06 [1,45; 9,43]	4/18 (22,2%)	NA [0,56; NA]	2,75 [0,70; 10,75] p=0,1440	1,98 [0,75; 5,23] p=0,1679	21,80% [-5,60%; 49,10%] p=0,1185	1,45 [0,46; 4,55] p=0,5295
Nein	38/96 (39,6%)	6,24 [4,21; 26,94]	11/33 (33,3%)	2,96 [1,41; NA]	1,31 [0,57; 3,01] p=0,5250	1,19 [0,69; 2,04] p=0,5344	6,30% [-12,60%; 25,10%] p=0,5152	0,63 [0,32; 1,25] p=0,1854
FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,8813								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Obere Harnwege	20/38 (52,6%)	6,28 [2,92; 26,94]	5/16 (31,3%)	6,74 [0,53; NA]	2,44 [0,71; 8,40] p=0,1540	1,68 [0,77; 3,70] p=0,1941	21,40% [-6,30%; 49,10%] p=0,1304	0,74 [0,27; 2,01] p=0,5576
Untere Harnwege	29/83 (34,9%)	5,62 [3,52; NA]	10/35 (28,6%)	2,96 [1,51; NA]	1,34 [0,57; 3,18] p=0,5036	1,22 [0,67; 2,23] p=0,5113	6,40% [-11,80%; 24,50%] p=0,4915	0,85 [0,42; 1,76] p=0,6701
FACT-BI - Subskala – Emotionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 3,6 Punkte, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,9838								
Translokation	7/21 (33,3%)	26,94 [3,52; 26,94]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [13,20%; 53,50%] p=0,0012	NA [NA; NA] NA
Mutation	41/97 (42,3%)	5,58 [2,86; 16,62]	15/43 (34,9%)	2,89 [1,41; NA]	1,37 [0,65; 2,88] p=0,4123	1,21 [0,76; 1,94] p=0,4232	7,40% [-9,90%; 24,70%] p=0,4030	0,70 [0,39; 1,27] p=0,2406
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder Cancer; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (2)								

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

Tabelle 4-16 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *FACT-BI – Funktionales Wohlbefinden – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	37/121 (30,6%)	NA [4,21; NA]	11/51 (21,6%)	NA [3,48; NA]	1,43 [0,66; 3,10] p=0,3515	1,33 [0,71; 2,48] p=0,3682	7,30% [-7,80%; 22,30%] p=0,3438	0,90 [0,45; 1,81] p=0,7664
<i>FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,6419</i>								
< 65 Jahre	16/49 (32,7%)	NA [2,89; NA]	3/11 (27,3%)	NA [0,49; NA]	1,29 [0,30; 5,54] p=0,7310	1,20 [0,42; 3,41] p=0,7357	5,40% [-24,00%; 34,80%] p=0,7199	0,81 [0,24; 2,79] p=0,7402
< 65 Jahre	21/72 (29,2%)	NA [3,02; NA]	8/40 (20,0%)	NA [3,48; NA]	1,65 [0,65; 4,16] p=0,2908	1,46 [0,71; 2,99] p=0,3022	9,20% [-7,10%; 25,40%] p=0,2687	1,10 [0,49; 2,49] p=0,8158
<i>FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5169</i>								
Männlich	26/84 (31,0%)	NA [4,21; NA]	7/37 (18,9%)	NA [2,14; NA]	1,92 [0,75; 4,94] p=0,1727	1,64 [0,78; 3,43] p=0,1920	12,00% [-4,00%; 28,10%] p=0,1412	1,18 [0,51; 2,72] p=0,7008
Weiblich	11/37 (29,7%)	NA [2,60; NA]	4/14 (28,6%)	3,58 [0,49; NA]	1,06 [0,27; 4,11] p=0,9361	1,04 [0,40; 2,73] p=0,9357	1,20% [-26,70%; 29,00%] p=0,9351	0,72 [0,23; 2,27] p=0,5771
<i>FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,1454</i>								
CPS \geq 10	1/7 (14,3%)	NA [0,13; NA]	3/4 (75,0%)	1,45 [0,79; 3,55]	0,06 [0,00; 1,23] p=0,0549	0,19 [0,03; 1,27] p=0,0873	-60,70% [-100,00%; -11,00%] p=0,0025	0,14 [0,01; 1,43] p=0,0979

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
CPS < 10	20/78 (25,6%)	NA [4,96; NA]	7/30 (23,3%)	NA [2,14; NA]	1,13 [0,42; 3,04] p=0,8050	1,10 [0,52; 2,33] p=0,8055	2,30% [-15,70%; 20,30%] p=0,8013	0,82 [0,35; 1,95] p=0,6619
FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9869								
0-1	33/111 (29,7%)	NA [NA; NA]	11/44 (25,0%)	NA [3,48; NA]	1,27 [0,57; 2,81] p=0,5572	1,19 [0,66; 2,14] p=0,5624	4,70% [-10,60%; 20,10%] p=0,5462	0,92 [0,47; 1,83] p=0,8212
2	4/10 (40,0%)	2,27 [0,13; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00% [9,60%; 70,40%] p=0,0098	NA [NA; NA] NA
FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1873								
Asiatisch	15/33 (45,5%)	NA [1,48; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	45,50% [28,50%; 62,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Weiß	17/74 (23,0%)	NA [NA; NA]	9/28 (32,1%)	3,48 [1,45; NA]	0,63 [0,24; 1,65] p=0,3453	0,71 [0,36; 1,41] p=0,3337	-9,20% [-28,90%; 10,60%] p=0,3634	0,47 [0,21; 1,05] p=0,0659
Andere	5/14 (35,7%)	4,96 [0,49; NA]	2/16 (12,5%)	NA [2,14; NA]	3,89 [0,62; 24,52] p=0,1403	2,86 [0,65; 12,48] p=0,1629	23,20% [-6,70%; 53,10%] p=0,1278	2,67 [0,52; 13,82] p=0,2426
FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,2828								
< 10 g/dL	12/21 (57,1%)	1,48 [0,72; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,45; NA]	5,33 [0,91; 31,44] p=0,0560	2,86 [0,78; 10,42] p=0,1117	37,10% [4,50%; 69,70%] p=0,0255	1,94 [0,43; 8,72] p=0,3868

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
≥ 10 g/dL	25/100 (25,0%)	NA [NA; NA]	9/41 (22,0%)	NA [2,14; NA]	1,19 [0,50; 2,82] p=0,7018	1,14 [0,58; 2,23] p=0,7034	3,00% [-12,20%; 18,30%] p=0,6952	0,80 [0,37; 1,73] p=0,5750
FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,1576								
Ja	27/90 (30,0%)	NA [2,96; NA]	8/43 (18,6%)	NA [3,48; NA]	1,88 [0,77; 4,57] p=0,1643	1,61 [0,80; 3,25] p=0,1812	11,40% [-3,60%; 26,40%] p=0,1364	1,23 [0,56; 2,72] p=0,6023
Nein	10/31 (32,3%)	NA [3,02; NA]	3/8 (37,5%)	2,14 [0,79; 3,55]	0,79 [0,16; 4,00] p=0,7819	0,86 [0,31; 2,41] p=0,7744	-5,20% [-42,60%; 32,10%] p=0,7833	0,34 [0,09; 1,28] p=0,1107
FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,0240								
Ja	8/31 (25,8%)	NA [2,27; NA]	6/21 (28,6%)	2,14 [0,56; 3,48]	0,87 [0,25; 3,01] p=0,8271	0,90 [0,37; 2,23] p=0,8250	-2,80% [-27,50%; 21,90%] p=0,8264	0,33 [0,11; 1,00] p=0,0503
Nein	29/90 (32,2%)	NA [4,21; NA]	5/30 (16,7%)	NA [3,58; NA]	2,38 [0,83; 6,84] p=0,1030	1,93 [0,82; 4,54] p=0,1305	15,60% [-0,90%; 32,00%] p=0,0640	1,78 [0,69; 4,60] p=0,2340
FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,0065								
Ja	21/62 (33,9%)	NA [2,07; NA]	3/26 (11,5%)	NA [3,48; NA]	3,93 [1,06; 14,60] p=0,0328	2,94 [0,96; 8,99] p=0,0594	22,30% [5,30%; 39,30%] p=0,0101	2,94 [0,88; 9,86] p=0,0811
Nein	16/59 (27,1%)	NA [4,21; NA]	8/25 (32,0%)	1,51 [0,76; NA]	0,79 [0,29; 2,19] p=0,6526	0,85 [0,42; 1,72] p=0,6469	-4,90% [-26,40%; 16,60%] p=0,6566	0,36 [0,15; 0,86] p=0,0209

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: $p=0,0798$								
Ja	12/25 (48,0%)	2,89 [1,45; NA]	3/18 (16,7%)	NA [1,45; NA]	4,62 [1,06; 20,01] $p=0,0356$	2,88 [0,95; 8,74] $p=0,0619$	31,30% [5,30%; 57,40%] $p=0,0185$	2,74 [0,77; 9,72] $p=0,1195$
Nein	25/96 (26,0%)	NA [NA; NA]	8/33 (24,2%)	NA [1,45; NA]	1,10 [0,44; 2,75] $p=0,8387$	1,07 [0,54; 2,14] $p=0,8391$	1,80% [-15,30%; 18,90%] $p=0,8362$	0,71 [0,32; 1,58] $p=0,4001$
FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: $p=0,1664$								
Obere Harnwege	13/38 (34,2%)	NA [2,27; NA]	1/16 (6,3%)	NA [3,58; NA]	7,80 [0,93; 65,79] $p=0,0339$	5,47 [0,78; 38,41] $p=0,0872$	28,00% [8,80%; 47,10%] $p=0,0043$	3,61 [0,47; 27,62] $p=0,2166$
Untere Harnwege	24/83 (28,9%)	NA [4,21; NA]	10/35 (28,6%)	3,55 [1,45; NA]	1,02 [0,42; 2,44] $p=0,9700$	1,01 [0,54; 1,89] $p=0,9699$	0,30% [-17,50%; 18,20%] $p=0,9699$	0,76 [0,36; 1,59] $p=0,4628$
FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: $p=0,7209$								
Translokation	6/21 (28,6%)	NA [1,48; NA]	1/8 (12,5%)	NA [0,76; NA]	2,80 [0,28; 27,91] $p=0,3744$	2,29 [0,32; 16,13] $p=0,4070$	16,10% [-13,90%; 46,00%] $p=0,2933$	1,36 [0,16; 11,30] $p=0,7765$
Mutation	30/97 (30,9%)	NA [4,21; NA]	10/43 (23,3%)	3,58 [2,14; NA]	1,48 [0,65; 3,38] $p=0,3557$	1,33 [0,72; 2,47] $p=0,3667$	7,70% [-7,90%; 23,30%] $p=0,3358$	0,95 [0,47; 1,96] $p=0,8983$

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder Cancer; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (2)								

Tabelle 4-17 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *FACT-BI – Funktionales Wohlbefinden – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	52/121 (43,0%)	6,31 [3,55; 9,43]	18/51 (35,3%)	2,33 [1,74; 5,58]	1,24 [0,60; 2,56] p=0,5632	1,13 [0,75; 1,70] p=0,5569	4,80% [-11,20%; 20,90%] p=0,5539	0,60 [0,34; 1,06] p=0,0762
<i>FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,6891</i>								
< 65 Jahre	22/49 (44,9%)	7,16 [4,14; 14,06]	4/11 (36,4%)	4,17 [0,79; NA]	1,43 [0,37; 5,51] p=0,6087	1,24 [0,53; 2,86] p=0,6232	8,50% [-23,10%; 40,20%] p=0,5972	0,71 [0,24; 2,07] p=0,5299

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
< 65 Jahre	30/72 (41,7%)	6,31 [2,96; 10,45]	14/40 (35,0%)	2,33 [0,59; 5,58]	1,33 [0,59; 2,96] p=0,4908	1,19 [0,72; 1,97] p=0,4969	6,70% [-12,00%; 25,30%] p=0,4837	0,61 [0,32; 1,16] p=0,1314
FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8704								
Männlich	38/84 (45,2%)	6,31 [3,52; 9,04]	13/37 (35,1%)	2,33 [1,74; NA]	1,52 [0,69; 3,39] p=0,3018	1,29 [0,78; 2,12] p=0,3189	10,10% [-8,60%; 28,80%] p=0,2898	0,61 [0,32; 1,16] p=0,1314
Weiblich	14/37 (37,8%)	8,41 [2,79; 14,06]	5/14 (35,7%)	4,17 [0,43; NA]	1,10 [0,30; 3,94] p=0,8898	1,06 [0,47; 2,39] p=0,8895	2,10% [-27,40%; 31,70%] p=0,8880	0,54 [0,19; 1,52] p=0,2431
FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,5446								
CPS ≥ 10	4/7 (57,1%)	2,79 [0,72; NA]	1/4 (25,0%)	NA [0,53; NA]	4,00 [0,27; 60,33] p=0,3261	2,29 [0,37; 14,03] p=0,3719	32,10% [-23,90%; 88,20%] p=0,2612	1,55 [0,16; 15,11] p=0,7055
CPS < 10	31/78 (39,7%)	5,75 [2,96; 14,06]	10/30 (33,3%)	4,89 [0,59; NA]	1,32 [0,55; 3,19] p=0,5405	1,19 [0,67; 2,12] p=0,5489	6,40% [-13,70%; 26,50%] p=0,5311	0,74 [0,36; 1,51] p=0,4082
FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9884								
0-1	50/111 (45,0%)	6,31 [3,55; 9,04]	18/44 (40,9%)	2,33 [1,74; 5,58]	1,18 [0,58; 2,40] p=0,6410	1,10 [0,73; 1,66] p=0,6454	4,10% [-13,10%; 21,40%] p=0,6379	0,60 [0,35; 1,04] p=0,0673
2	2/10 (20,0%)	NA [0,69; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-4,80%; 44,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] NA
FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,1450								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Asiatisch	17/33 (51,5%)	4,83 [2,89; 9,43]	3/7 (42,9%)	4,89 [0,49; NA]	1,42 [0,27; 7,34] p=0,6812	1,20 [0,48; 3,01] p=0,6942	8,70% [-31,80%; 49,10%] p=0,6747	0,66 [0,19; 2,28] p=0,5085
Weiß	32/74 (43,2%)	6,31 [2,99; 10,41]	9/28 (32,1%)	2,96 [1,41; NA]	1,61 [0,64; 4,02] p=0,3099	1,34 [0,74; 2,45] p=0,3310	11,10% [-9,60%; 31,80%] p=0,2922	0,81 [0,39; 1,71] p=0,5816
Andere	3/14 (21,4%)	NA [0,72; NA]	6/16 (37,5%)	2,33 [0,53; NA]	0,46 [0,09; 2,32] p=0,3461	0,57 [0,17; 1,87] p=0,3550	-16,10% [-48,10%; 15,90%] p=0,3251	0,17 [0,03; 0,87] p=0,0337
FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,8016								
< 10 g/dL	7/21 (33,3%)	9,43 [2,92; NA]	2/10 (20,0%)	4,89 [4,17; NA]	2,00 [0,33; 12,05] p=0,4520	1,67 [0,42; 6,62] p=0,4679	13,30% [-18,60%; 45,30%] p=0,4135	0,71 [0,14; 3,67] p=0,6788
≥ 10 g/dL	45/100 (45,0%)	5,75 [3,52; 9,00]	16/41 (39,0%)	2,17 [1,41; NA]	1,28 [0,61; 2,68] p=0,5169	1,15 [0,74; 1,79] p=0,5254	6,00% [-11,90%; 23,80%] p=0,5113	0,60 [0,34; 1,07] p=0,0840
FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,7126								
Ja	38/90 (42,2%)	7,72 [4,83; 10,41]	16/43 (37,2%)	2,33 [1,41; 5,58]	1,23 [0,58; 2,60] p=0,5833	1,14 [0,72; 1,79] p=0,5881	5,00% [-12,70%; 22,70%] p=0,5786	0,57 [0,32; 1,03] p=0,0638
Nein	14/31 (45,2%)	3,52 [2,17; NA]	2/8 (25,0%)	NA [0,53; NA]	2,47 [0,43; 14,21] p=0,3076	1,81 [0,51; 6,38] p=0,3581	20,20% [-14,60%; 54,90%] p=0,2554	0,84 [0,19; 3,74] p=0,8222
FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,2556								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Ja	13/31 (41,9%)	5,75 [3,42; 9,43]	3/21 (14,3%)	NA [0,59; NA]	4,33 [1,05; 17,84] p=0,0358	2,94 [0,95; 9,06] p=0,0610	27,60% [4,70%; 50,60%] p=0,0181	1,01 [0,28; 3,72] p=0,9817
Nein	39/90 (43,3%)	7,16 [2,99; 10,41]	15/30 (50,0%)	2,17 [0,79; 4,89]	0,77 [0,33; 1,75] p=0,5267	0,87 [0,56; 1,33] p=0,5130	-6,70% [-27,30%; 13,90%] p=0,5262	0,50 [0,28; 0,92] p=0,0248
FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,6812								
Ja	25/62 (40,3%)	7,72 [3,52; 10,45]	11/26 (42,3%)	2,96 [0,79; NA]	0,92 [0,36; 2,33] p=0,8636	0,95 [0,56; 1,64] p=0,8619	-2,00% [-24,60%; 20,60%] p=0,8632	0,54 [0,27; 1,10] p=0,0909
Nein	27/59 (45,8%)	5,75 [2,83; 9,04]	7/25 (28,0%)	2,14 [0,59; NA]	2,17 [0,79; 5,97] p=0,1317	1,63 [0,82; 3,25] p=0,1612	17,80% [-3,90%; 39,50%] p=0,1088	0,66 [0,28; 1,54] p=0,3388
FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,7556								
Ja	10/25 (40,0%)	5,75 [2,89; 14,06]	6/18 (33,3%)	2,23 [0,53; NA]	1,33 [0,38; 4,72] p=0,6592	1,20 [0,53; 2,70] p=0,6594	6,70% [-22,40%; 35,70%] p=0,6527	0,63 [0,22; 1,80] p=0,3911
Nein	42/96 (43,8%)	6,31 [3,52; 10,41]	12/33 (36,4%)	2,96 [0,79; 5,58]	1,36 [0,60; 3,08] p=0,4598	1,20 [0,73; 1,99] p=0,4730	7,40% [-11,80%; 26,60%] p=0,4503	0,57 [0,30; 1,09] p=0,0884
FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,3730								
Obere Harnwege	19/38 (50,0%)	8,41 [2,92; 14,06]	7/16 (43,8%)	2,07 [0,43; NA]	1,29 [0,40; 4,16] p=0,6775	1,14 [0,60; 2,17] p=0,6826	6,30% [-22,80%; 35,30%] p=0,6732	0,41 [0,17; 0,99] p=0,0485

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Untere Harnwege	33/83 (39,8%)	6,31 [3,52; 9,43]	11/35 (31,4%)	4,17 [1,41; NA]	1,44 [0,62; 3,33] p=0,3947	1,26 [0,72; 2,21] p=0,4075	8,30% [-10,30%; 27,00%] p=0,3810	0,72 [0,36; 1,43] p=0,3475
FACT-BI - Subskala – Funktionales Wohlbefinden - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 4,2 Punkte, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,7732								
Translokation	6/21 (28,6%)	NA [3,52; NA]	2/8 (25,0%)	NA [4,17; NA]	1,20 [0,19; 7,70] p=0,8501	1,14 [0,29; 4,53] p=0,8493	3,60% [-32,10%; 39,30%] p=0,8445	0,96 [0,19; 4,83] p=0,9614
Mutation	45/97 (46,4%)	5,75 [3,42; 9,04]	16/43 (37,2%)	2,17 [1,41; 4,89]	1,46 [0,70; 3,05] p=0,3138	1,25 [0,80; 1,94] p=0,3295	9,20% [-8,30%; 26,70%] p=0,3045	0,58 [0,33; 1,03] p=0,0634
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder Cancer; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (2)								

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

Tabelle 4-18 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *FACT-BI – Blasenkarzinom-spezifische Symptome – Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 7,2 Punkte*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	17/121 (14,0%)	NA [NA; NA]	10/51 (19,6%)	11,07 [4,63; 12,48]	0,58 [0,23; 1,43] p=0,2253	0,64 [0,31; 1,30] p=0,2194	-7,50% [-20,50%; 5,50%] p=0,2567	0,33 [0,13; 0,80] p=0,0147
<i>FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,8590</i>								
< 65 Jahre	6/49 (12,2%)	NA [NA; NA]	2/11 (18,2%)	12,48 [2,10; 12,48]	0,63 [0,11; 3,63] p=0,6037	0,67 [0,16; 2,90] p=0,5958	-5,90% [-30,50%; 18,60%] p=0,6358	0,55 [0,11; 2,74] p=0,4687
\geq 65 Jahre	11/72 (15,3%)	NA [NA; NA]	8/40 (20,0%)	6,96 [2,83; 11,07]	0,72 [0,26; 1,97] p=0,5253	0,76 [0,34; 1,74] p=0,5221	-4,70% [-19,60%; 10,20%] p=0,5351	0,45 [0,18; 1,14] p=0,0910
<i>FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8756</i>								
Männlich	10/84 (11,9%)	NA [NA; NA]	6/37 (16,2%)	11,07 [4,63; 12,48]	0,70 [0,23; 2,09] p=0,5206	0,73 [0,29; 1,87] p=0,5172	-4,30% [-18,10%; 9,40%] p=0,5388	0,42 [0,15; 1,16] p=0,0935
Weiblich	7/37 (18,9%)	NA [NA; NA]	4/14 (28,6%)	NA [0,59; NA]	0,58 [0,14; 2,42] p=0,4590	0,66 [0,23; 1,92] p=0,4474	-9,70% [-36,50%; 17,20%] p=0,4805	0,50 [0,15; 1,71] p=0,2704
<i>FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,5302</i>								
CPS \geq 10	1/7 (14,3%)	NA [1,05; NA]	2/4 (50,0%)	NA [0,59; NA]	0,17 [0,01; 2,98] p=0,2225	0,29 [0,04; 2,25] p=0,2338	-35,70% [-91,10%; 19,70%] p=0,2067	0,24 [0,02; 2,67] p=0,2444

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
CPS < 10	10/78 (12,8%)	NA [NA; NA]	6/30 (20,0%)	11,07 [2,83; 12,48]	0,59 [0,19; 1,79] p=0,3491	0,64 [0,26; 1,61] p=0,3436	-7,20% [-23,30%; 8,90%] p=0,3828	0,42 [0,15; 1,17] p=0,0971
FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9911								
0-1	14/111 (12,6%)	NA [NA; NA]	10/44 (22,7%)	11,07 [4,63; 12,48]	0,49 [0,20; 1,21] p=0,1177	0,56 [0,27; 1,16] p=0,1151	-10,10% [-24,00%; 3,70%] p=0,1519	0,38 [0,17; 0,86] p=0,0203
2	3/10 (30,0%)	NA [0,49; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,00% [1,60%; 58,40%] p=0,0384	NA [NA; NA] NA
FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4307								
Asiatisch	6/33 (18,2%)	NA [NA; NA]	2/7 (28,6%)	2,65 [2,46; 2,83]	0,56 [0,09; 3,58] p=0,5377	0,64 [0,16; 2,52] p=0,5200	-10,40% [-46,30%; 25,60%] p=0,5712	0,25 [0,04; 1,40] p=0,1132
Weiß	7/74 (9,5%)	NA [NA; NA]	5/28 (17,9%)	11,07 [4,63; 12,48]	0,48 [0,14; 1,66] p=0,2424	0,53 [0,18; 1,53] p=0,2410	-8,40% [-24,10%; 7,30%] p=0,2937	0,38 [0,12; 1,22] p=0,1032
Andere	4/14 (28,6%)	NA [0,49; NA]	3/16 (18,8%)	6,96 [0,59; 6,96]	1,73 [0,31; 9,57] p=0,5327	1,52 [0,41; 5,67] p=0,5298	9,80% [-20,60%; 40,20%] p=0,5269	1,30 [0,28; 6,00] p=0,7337
FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,3842								
< 10 g/dL	7/21 (33,3%)	NA [0,82; NA]	2/10 (20,0%)	2,83 [2,10; NA]	2,00 [0,33; 12,05] p=0,4520	1,67 [0,42; 6,62] p=0,4679	13,30% [-18,60%; 45,30%] p=0,4135	0,81 [0,17; 3,96] p=0,7988

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
≥ 10 g/dL	10/100 (10,0%)	NA [NA; NA]	8/41 (19,5%)	11,07 [4,63; 12,48]	0,46 [0,17; 1,26] p=0,1256	0,51 [0,22; 1,21] p=0,1257	-9,50% [-23,00%; 4,00%] p=0,1667	0,33 [0,13; 0,85] p=0,0224
FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,4236								
Ja	15/90 (16,7%)	NA [NA; NA]	9/43 (20,9%)	11,07 [4,63; 12,48]	0,76 [0,30; 1,90] p=0,5513	0,80 [0,38; 1,67] p=0,5475	-4,30% [-18,70%; 10,10%] p=0,5615	0,54 [0,23; 1,25] p=0,1489
Nein	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5%)	NA [0,79; NA]	0,48 [0,04; 6,11] p=0,5721	0,52 [0,05; 5,00] p=0,5681	-6,00% [-30,50%; 18,40%] p=0,6284	0,29 [0,03; 3,19] p=0,3106
FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,6328								
Ja	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	1/21 (4,8%)	NA [4,63; NA]	1,38 [0,12; 16,26] p=0,7995	1,35 [0,13; 14,00] p=0,7988	1,70% [-10,90%; 14,20%] p=0,7920	0,75 [0,07; 8,24] p=0,8112
Nein	15/90 (16,7%)	NA [NA; NA]	9/30 (30,0%)	11,07 [2,46; 12,48]	0,47 [0,18; 1,22] p=0,1154	0,56 [0,27; 1,14] p=0,1075	-13,30% [-31,40%; 4,80%] p=0,1491	0,40 [0,17; 0,92] p=0,0307
FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,6582								
Ja	12/62 (19,4%)	NA [NA; NA]	7/26 (26,9%)	11,07 [4,63; 12,48]	0,65 [0,22; 1,90] p=0,4338	0,72 [0,32; 1,62] p=0,4256	-7,60% [-27,30%; 12,10%] p=0,4511	0,53 [0,21; 1,36] p=0,1852
Nein	5/59 (8,5%)	NA [NA; NA]	3/25 (12,0%)	NA [2,46; NA]	0,68 [0,15; 3,09] p=0,6169	0,71 [0,18; 2,73] p=0,6143	-3,50% [-18,10%; 11,10%] p=0,6357	0,36 [0,09; 1,53] p=0,1675

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: $p=0,9757$								
Ja	5/25 (20,0%)	NA [4,63; NA]	5/18 (27,8%)	4,63 [0,82; NA]	0,65 [0,16; 2,70] $p=0,5561$	0,72 [0,24; 2,12] $p=0,5516$	-7,80% [-33,70%; 18,20%] $p=0,5571$	0,47 [0,14; 1,64] $p=0,2351$
Nein	12/96 (12,5%)	NA [NA; NA]	5/33 (15,2%)	11,07 [2,83; 12,48]	0,80 [0,26; 2,47] $p=0,6988$	0,82 [0,31; 2,17] $p=0,6961$	-2,70% [-16,60%; 11,30%] $p=0,7086$	0,53 [0,18; 1,51] $p=0,2325$
FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: $p=0,3778$								
Obere Harnwege	8/38 (21,1%)	NA [NA; NA]	5/16 (31,3%)	2,83 [0,59; 6,96]	0,59 [0,16; 2,18] $p=0,4278$	0,67 [0,26; 1,75] $p=0,4163$	-10,20% [-36,30%; 16,00%] $p=0,4447$	0,31 [0,10; 0,98] $p=0,0464$
Untere Harnwege	9/83 (10,8%)	NA [NA; NA]	5/35 (14,3%)	11,07 [11,07; 12,48]	0,73 [0,23; 2,36] $p=0,5989$	0,76 [0,27; 2,10] $p=0,5960$	-3,40% [-16,80%; 9,90%] $p=0,6142$	0,54 [0,18; 1,64] $p=0,2781$
FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: $p=0,6020$								
Translokation	3/21 (14,3%)	NA [NA; NA]	2/8 (25,0%)	NA [2,10; NA]	0,50 [0,07; 3,75] $p=0,5023$	0,57 [0,12; 2,81] $p=0,4912$	-10,70% [-44,20%; 22,80%] $p=0,5311$	0,35 [0,06; 2,11] $p=0,2521$
Mutation	13/97 (13,4%)	NA [NA; NA]	8/43 (18,6%)	11,07 [4,63; 12,48]	0,68 [0,26; 1,78] $p=0,4281$	0,72 [0,32; 1,61] $p=0,4241$	-5,20% [-18,70%; 8,30%] $p=0,4488$	0,47 [0,19; 1,15] $p=0,0964$

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder Cancer; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (2)								

Tabelle 4-19 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *FACT-BI – Blasenkarzinom-spezifische Symptome – Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2 Punkte*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	46/121 (38,0%)	7,00 [4,21; NA]	13/51 (25,5%)	8,35 [2,14; NA]	1,84 [0,86; 3,96] p=0,1158	1,49 [0,89; 2,47] p=0,1280	12,70% [-2,40%; 27,90%] p=0,0999	1,08 [0,57; 2,05] p=0,8159
<i>FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,1225</i>								
< 65 Jahre	23/49 (46,9%)	5,75 [3,29; NA]	2/11 (18,2%)	NA [2,86; NA]	3,98 [0,78; 20,35] p=0,0830	2,58 [0,71; 9,36] p=0,1491	28,80% [2,00%; 55,50%] p=0,0350	2,45 [0,58; 10,39] p=0,2250

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
< 65 Jahre	23/72 (31,9%)	19,25 [4,14; NA]	11/40 (27,5%)	8,35 [0,82; NA]	1,24 [0,53; 2,90] p=0,6256	1,16 [0,63; 2,13] p=0,6278	4,40% [-13,10%; 22,00%] p=0,6193	0,69 [0,34; 1,43] p=0,3198
FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7846								
Männlich	32/84 (38,1%)	9,00 [4,14; NA]	9/37 (24,3%)	8,35 [1,45; NA]	1,92 [0,80; 4,57] p=0,1420	1,57 [0,83; 2,94] p=0,1630	13,80% [-3,50%; 31,10%] p=0,1185	1,05 [0,50; 2,22] p=0,8867
Weiblich	14/37 (37,8%)	5,75 [3,29; NA]	4/14 (28,6%)	4,21 [0,56; NA]	1,52 [0,40; 5,79] p=0,5406	1,32 [0,53; 3,34] p=0,5519	9,30% [-19,10%; 37,60%] p=0,5219	0,86 [0,28; 2,63] p=0,7963
FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,4293								
CPS ≥ 10	4/7 (57,1%)	2,30 [0,49; NA]	1/4 (25,0%)	NA [0,76; NA]	4,00 [0,27; 60,33] p=0,3261	2,29 [0,37; 14,03] p=0,3719	32,10% [-23,90%; 88,20%] p=0,2612	2,88 [0,32; 25,97] p=0,3467
CPS < 10	28/78 (35,9%)	9,00 [4,17; NA]	8/30 (26,7%)	8,35 [0,82; NA]	1,54 [0,61; 3,91] p=0,3643	1,35 [0,69; 2,61] p=0,3798	9,20% [-9,80%; 28,30%] p=0,3428	0,97 [0,44; 2,12] p=0,9313
FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9877								
0-1	44/111 (39,6%)	7,00 [4,17; NA]	13/44 (29,5%)	8,35 [2,14; NA]	1,57 [0,74; 3,32] p=0,2415	1,34 [0,81; 2,24] p=0,2594	10,10% [-6,20%; 26,40%] p=0,2238	0,99 [0,53; 1,84] p=0,9688
2	2/10 (20,0%)	10,48 [2,27; 10,48]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-4,80%; 44,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6165								
Asiatisch	11/33 (33,3%)	NA [4,21; NA]	2/7 (28,6%)	8,35 [0,82; 8,35]	1,25 [0,21; 7,50] p=0,8094	1,17 [0,33; 4,14] p=0,8115	4,80% [-32,40%; 41,90%] p=0,8015	0,80 [0,18; 3,62] p=0,7695
Weiß	32/74 (43,2%)	4,27 [2,30; 19,25]	8/28 (28,6%)	4,21 [1,45; NA]	1,91 [0,74; 4,88] p=0,1777	1,51 [0,80; 2,87] p=0,2052	14,70% [-5,50%; 34,90%] p=0,1542	1,20 [0,55; 2,61] p=0,6417
Andere	3/14 (21,4%)	NA [0,49; NA]	3/16 (18,8%)	NA [0,53; NA]	1,18 [0,20; 7,08] p=0,8572	1,14 [0,27; 4,78] p=0,8548	2,70% [-26,10%; 31,40%] p=0,8552	0,59 [0,10; 3,52] p=0,5605
FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,3083								
< 10 g/dL	4/21 (19,0%)	NA [4,27; NA]	2/10 (20,0%)	8,35 [0,76; 8,35]	0,94 [0,14; 6,25] p=0,9508	0,95 [0,21; 4,36] p=0,9499	-1,00% [-30,90%; 29,00%] p=0,9503	0,53 [0,10; 2,93] p=0,4694
≥ 10 g/dL	42/100 (42,0%)	6,96 [3,52; 19,25]	11/41 (26,8%)	NA [1,45; NA]	1,98 [0,89; 4,38] p=0,0924	1,56 [0,90; 2,73] p=0,1138	15,20% [-1,50%; 31,80%] p=0,0743	1,13 [0,58; 2,20] p=0,7154
FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,5630								
Ja	34/90 (37,8%)	7,00 [4,21; NA]	12/43 (27,9%)	8,35 [1,45; NA]	1,57 [0,71; 3,46] p=0,2648	1,35 [0,78; 2,34] p=0,2794	9,90% [-6,90%; 26,60%] p=0,2477	0,91 [0,47; 1,76] p=0,7804
Nein	12/31 (38,7%)	10,48 [2,27; NA]	1/8 (12,5%)	NA [0,82; NA]	4,42 [0,48; 40,56] p=0,1664	3,10 [0,47; 20,42] p=0,2401	26,20% [-2,40%; 54,80%] p=0,0727	1,84 [0,24; 14,30] p=0,5586

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,9558								
Ja	12/31 (38,7%)	5,75 [2,17; NA]	4/21 (19,0%)	4,21 [0,56; NA]	2,68 [0,73; 9,92] p=0,1355	2,03 [0,76; 5,45] p=0,1589	19,70% [-4,30%; 43,70%] p=0,1084	1,02 [0,33; 3,19] p=0,9694
Nein	34/90 (37,8%)	9,00 [4,17; NA]	9/30 (30,0%)	8,35 [1,45; NA]	1,42 [0,58; 3,45] p=0,4436	1,26 [0,69; 2,31] p=0,4570	7,80% [-11,40%; 27,00%] p=0,4276	0,97 [0,47; 2,02] p=0,9344
FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,8010								
Ja	22/62 (35,5%)	9,00 [4,89; NA]	6/26 (23,1%)	NA [1,45; NA]	1,83 [0,64; 5,24] p=0,2570	1,54 [0,71; 3,35] p=0,2784	12,40% [-7,70%; 32,50%] p=0,2264	1,03 [0,42; 2,55] p=0,9451
Nein	24/59 (40,7%)	5,75 [2,27; NA]	7/25 (28,0%)	4,21 [0,76; 8,35]	1,76 [0,64; 4,87] p=0,2738	1,45 [0,72; 2,93] p=0,2957	12,70% [-8,90%; 34,30%] p=0,2501	0,87 [0,37; 2,02] p=0,7416
FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,7859								
Ja	7/25 (28,0%)	7,00 [1,45; NA]	4/18 (22,2%)	NA [0,56; NA]	1,36 [0,33; 5,59] p=0,6720	1,26 [0,43; 3,67] p=0,6717	5,80% [-20,30%; 31,80%] p=0,6638	0,90 [0,26; 3,06] p=0,8592
Nein	39/96 (40,6%)	6,96 [3,71; NA]	9/33 (27,3%)	8,35 [0,82; NA]	1,82 [0,77; 4,34] p=0,1727	1,49 [0,81; 2,73] p=0,1985	13,40% [-4,70%; 31,40%] p=0,1481	0,99 [0,48; 2,04] p=0,9738
FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,7195								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Obere Harnwege	15/38 (39,5%)	7,00 [4,27; NA]	4/16 (25,0%)	8,35 [0,53; NA]	1,96 [0,53; 7,22] p=0,3137	1,58 [0,62; 4,02] p=0,3386	14,50% [-11,80%; 40,80%] p=0,2807	0,94 [0,31; 2,84] p=0,9072
Untere Harnwege	31/83 (37,3%)	9,00 [2,79; NA]	9/35 (25,7%)	NA [1,45; NA]	1,72 [0,71; 4,15] p=0,2246	1,45 [0,78; 2,72] p=0,2442	11,60% [-6,20%; 29,50%] p=0,2009	1,08 [0,51; 2,27] p=0,8422
FACT-BI - Subskala – Blasenkarzinom-spezifische Symptome - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,2 Punkte, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,5451								
Translokation	7/21 (33,3%)	NA [1,38; NA]	1/8 (12,5%)	NA [1,45; NA]	3,50 [0,36; 34,33] p=0,2703	2,67 [0,39; 18,38] p=0,3194	20,80% [-9,70%; 51,40%] p=0,1810	1,94 [0,24; 15,83] p=0,5374
Mutation	39/97 (40,2%)	6,96 [3,71; NA]	12/43 (27,9%)	8,35 [2,14; NA]	1,74 [0,80; 3,79] p=0,1645	1,44 [0,84; 2,47] p=0,1836	12,30% [-4,30%; 28,90%] p=0,1460	0,94 [0,49; 1,79] p=0,8416
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder Cancer; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (2)								

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

Tabelle 4-20 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *FACT-BI – Summenscore FACT-BI – Erstmalige Verbesserung* \geq Schwellenwert 23,4 Punkte, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>FACT-BI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	18/121 (14,9%)	NA [15,21; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	3,19 [0,77; 13,29] p=0,0746	2,97 [0,81; 10,97] p=0,1021	9,50% [0,20%; 18,70%] p=0,0443	2,58 [0,57; 11,61] p=0,2176
<i>FACT-BI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,9931</i>								
< 65 Jahre	7/49 (14,3%)	NA [NA; NA]	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [4,50%; 24,10%] p=0,0043	NA [NA; NA] NA
< 65 Jahre	11/72 (15,3%)	NA [15,21; NA]	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]	3,43 [0,72; 16,31] p=0,1053	3,06 [0,71; 13,11] p=0,1327	10,30% [-0,40%; 21,00%] p=0,0600	2,01 [0,44; 9,09] p=0,3661
<i>FACT-BI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7322</i>								
Männlich	11/84 (13,1%)	NA [15,21; NA]	1/37 (2,7%)	NA [NA; NA]	5,42 [0,67; 43,67] p=0,0793	4,84 [0,65; 36,17] p=0,1239	10,40% [1,50%; 19,30%] p=0,0222	3,23 [0,42; 25,05] p=0,2620
Weiblich	7/37 (18,9%)	NA [NA; NA]	1/14 (7,1%)	NA [3,55; NA]	3,03 [0,34; 27,21] p=0,3069	2,65 [0,36; 19,63] p=0,3405	11,80% [-6,70%; 30,20%] p=0,2115	1,99 [0,24; 16,23] p=0,5217
<i>FACT-BI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9935</i>								
CPS \geq 10	1/7 (14,3%)	NA [1,74; NA]	1/4 (25,0%)	3,55 [NA; NA]	0,50 [0,02; 11,09] p=0,6726	0,57 [0,05; 6,86] p=0,6589	-10,70% [-60,40%; 39,00%] p=0,6728	0,29 [0,02; 4,65] p=0,3809

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
CPS < 10	10/78 (12,8%)	NA [15,21; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,80% [5,40%; 20,20%] p=0,0007	NA [NA; NA] NA
FACT-BI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9932								
0-1	17/111 (15,3%)	NA [15,21; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	3,80 [0,84; 17,19] p=0,0661	3,37 [0,81; 13,98] p=0,0943	10,80% [1,70%; 19,90%] p=0,0203	2,61 [0,60; 11,32] p=0,1993
2	1/10 (10,0%)	NA [1,74; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [-8,60%; 28,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] NA
FACT-BI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,5411								
< 10 g/dL	6/21 (28,6%)	NA [1,74; NA]	1/10 (10,0%)	NA [3,55; NA]	3,60 [0,37; 34,94] p=0,2554	2,86 [0,40; 20,66] p=0,2983	18,60% [-8,20%; 45,40%] p=0,1746	1,45 [0,17; 12,09] p=0,7302
≥ 10 g/dL	12/100 (12,0%)	NA [NA; NA]	1/41 (2,4%)	NA [NA; NA]	5,46 [0,69; 43,40] p=0,0758	4,92 [0,66; 36,62] p=0,1198	9,60% [1,60%; 17,50%] p=0,0181	3,77 [0,49; 29,02] p=0,2027
FACT-BI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,0732								
Ja	15/90 (16,7%)	NA [15,21; NA]	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]	8,40 [1,07; 65,85] p=0,0178	7,17 [0,98; 52,50] p=0,0526	14,30% [5,40%; 23,30%] p=0,0016	5,45 [0,72; 41,30] p=0,1007
Nein	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5%)	3,55 [NA; NA]	0,75 [0,07; 8,35] p=0,8169	0,77 [0,09; 6,49] p=0,8134	-2,80% [-28,00%; 22,30%] p=0,8260	0,37 [0,04; 3,73] p=0,4020
FACT-BI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,9929								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Ja	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,70% [-0,70%; 20,10%] p=0,0684	NA [NA; NA] NA
Nein	15/90 (16,7%)	NA [15,21; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	2,80 [0,60; 13,03] p=0,1755	2,50 [0,61; 10,30] p=0,2048	10,00% [-1,80%; 21,80%] p=0,0964	2,00 [0,46; 8,77] p=0,3563
FACT-BI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,9892								
Ja	13/62 (21,0%)	NA [15,21; NA]	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	21,00% [10,80%; 31,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nein	5/59 (8,5%)	NA [NA; NA]	2/25 (8,0%)	NA [2,46; NA]	1,06 [0,19; 5,89] p=0,9430	1,06 [0,22; 5,10] p=0,9427	0,50% [-12,30%; 13,30%] p=0,9420	0,60 [0,12; 3,10] p=0,5388
FACT-BI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,7892								
Ja	4/25 (16,0%)	NA [4,21; NA]	1/18 (5,6%)	NA [2,46; NA]	3,24 [0,33; 31,74] p=0,2976	2,88 [0,35; 23,66] p=0,3249	10,40% [-7,40%; 28,30%] p=0,2514	1,85 [0,21; 16,61] p=0,5823
Nein	14/96 (14,6%)	NA [15,21; NA]	1/33 (3,0%)	NA [NA; NA]	5,46 [0,69; 43,27] p=0,0752	4,81 [0,66; 35,20] p=0,1217	11,60% [2,40%; 20,70%] p=0,0135	3,42 [0,45; 26,07] p=0,2345
FACT-BI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,3274								
Obere Harnwege	5/38 (13,2%)	NA [NA; NA]	1/16 (6,3%)	NA [2,46; NA]	2,27 [0,24; 21,18] p=0,4650	2,10 [0,27; 16,62] p=0,4800	6,90% [-9,10%; 22,90%] p=0,3976	1,03 [0,12; 8,99] p=0,9752
Untere Harnwege	13/83 (15,7%)	NA [15,21; NA]	1/35 (2,9%)	NA [NA; NA]	6,31 [0,79; 50,28] p=0,0504	5,48 [0,74; 40,31] p=0,0946	12,80% [3,20%; 22,40%] p=0,0087	4,55 [0,59; 34,81] p=0,1442

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACT-BI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,3030								
Translokation	4/21 (19,0%)	NA [5,55; NA]	1/8 (12,5%)	NA [2,46; NA]	1,65 [0,15; 17,47] p=0,6818	1,52 [0,20; 11,65] p=0,6849	6,50% [-21,90%; 35,00%] p=0,6515	0,88 [0,10; 7,92] p=0,9111
Mutation	13/97 (13,4%)	NA [15,21; NA]	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]	6,50 [0,82; 51,38] p=0,0446	5,76 [0,78; 42,67] p=0,0864	11,10% [2,90%; 19,20%] p=0,0076	4,27 [0,56; 32,69] p=0,1621
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder Cancer; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (2)								

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

Tabelle 4-21 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *FACT-BI – Summenscore FACT-BI – Erstmalige Verschlechterung* \geq Schwellenwert 23,4 Punkte, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>FACT-BI - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	28/121 (23,1%)	NA [9,43; NA]	14/51 (27,5%)	4,89 [2,96; NA]	0,73 [0,33; 1,61] p=0,4365	0,80 [0,46; 1,38] p=0,4233	-5,70% [-20,30%; 8,90%] p=0,4417	0,47 [0,24; 0,93] p=0,0310
<i>FACT-BI - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,1340</i>								
< 65 Jahre	14/49 (28,6%)	13,34 [7,88; NA]	2/11 (18,2%)	NA [0,79; NA]	1,80 [0,34; 9,40] p=0,4850	1,57 [0,42; 5,94] p=0,5052	10,40% [-15,70%; 36,50%] p=0,4347	1,09 [0,25; 4,80] p=0,9128
> 65 Jahre	14/72 (19,4%)	NA [9,43; NA]	12/40 (30,0%)	3,35 [0,82; NA]	0,56 [0,23; 1,38] p=0,2069	0,65 [0,33; 1,26] p=0,2027	-10,60% [-27,40%; 6,30%] p=0,2206	0,33 [0,15; 0,73] p=0,0060
<i>FACT-BI - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7012</i>								
Männlich	19/84 (22,6%)	NA [9,43; NA]	10/37 (27,0%)	4,89 [2,33; NA]	0,79 [0,33; 1,92] p=0,6022	0,84 [0,43; 1,62] p=0,5975	-4,40% [-21,30%; 12,50%] p=0,6087	0,39 [0,18; 0,84] p=0,0173
Weiblich	9/37 (24,3%)	NA [4,17; NA]	4/14 (28,6%)	NA [0,53; NA]	0,80 [0,20; 3,20] p=0,7584	0,85 [0,31; 2,33] p=0,7535	-4,20% [-31,70%; 23,20%] p=0,7613	0,51 [0,15; 1,67] p=0,2645
<i>FACT-BI - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,8457</i>								
CPS \geq 10	4/7 (57,1%)	2,79 [1,41; NA]	2/4 (50,0%)	NA [0,53; NA]	1,33 [0,11; 15,70] p=0,8273	1,14 [0,35; 3,69] p=0,8232	7,10% [-54,10%; 68,30%] p=0,8190	0,72 [0,13; 4,11] p=0,7078

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
CPS < 10	18/78 (23,1%)	NA [7,92; NA]	7/30 (23,3%)	NA [2,96; NA]	0,99 [0,36; 2,67] p=0,9775	0,99 [0,46; 2,13] p=0,9774	-0,30% [-18,00%; 17,50%] p=0,9775	0,60 [0,25; 1,46] p=0,2621
FACT-BI - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9998								
0-1	28/111 (25,2%)	NA [9,00; NA]	14/44 (31,8%)	4,89 [2,33; NA]	0,72 [0,34; 1,55] p=0,4066	0,79 [0,46; 1,36] p=0,3978	-6,60% [-22,60%; 9,40%] p=0,4181	0,45 [0,24; 0,87] p=0,0168
2	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
FACT-BI - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7659								
Asiatisch	9/33 (27,3%)	NA [5,62; NA]	2/7 (28,6%)	4,89 [0,82; NA]	0,94 [0,15; 5,73] p=0,9450	0,95 [0,26; 3,49] p=0,9440	-1,30% [-38,10%; 35,50%] p=0,9448	0,45 [0,10; 2,15] p=0,3195
Weiß	18/74 (24,3%)	NA [7,92; NA]	9/28 (32,1%)	4,21 [0,76; NA]	0,68 [0,26; 1,76] p=0,4267	0,76 [0,39; 1,48] p=0,4160	-7,80% [-27,70%; 12,10%] p=0,4406	0,42 [0,19; 0,95] p=0,0362
Andere	1/14 (7,1%)	NA [2,10; NA]	3/16 (18,8%)	NA [0,53; NA]	0,33 [0,03; 3,64] p=0,3590	0,38 [0,04; 3,26] p=0,3782	-11,60% [-35,00%; 11,80%] p=0,3310	0,27 [0,03; 2,64] p=0,2625
FACT-BI - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,3462								
< 10 g/dL	2/21 (9,5%)	NA [9,43; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,76; NA]	0,42 [0,05; 3,53] p=0,4236	0,48 [0,08; 2,91] p=0,4216	-10,50% [-38,30%; 17,30%] p=0,4600	0,13 [0,01; 1,41] p=0,0925
≥ 10 g/dL	26/100 (26,0%)	NA [7,92; NA]	12/41 (29,3%)	4,21 [2,33; NA]	0,85 [0,38; 1,90] p=0,6923	0,89 [0,50; 1,59] p=0,6888	-3,30% [-19,60%; 13,10%] p=0,6955	0,49 [0,25; 0,99] p=0,0459

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACT-BI - Summscore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,4556								
Ja	22/90 (24,4%)	NA [7,92; NA]	12/43 (27,9%)	4,89 [2,96; NA]	0,84 [0,37; 1,90] p=0,6697	0,88 [0,48; 1,60] p=0,6664	-3,50% [-19,50%; 12,60%] p=0,6730	0,47 [0,23; 0,95] p=0,0359
Nein	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	2/8 (25,0%)	NA [0,53; NA]	0,72 [0,12; 4,50] p=0,7278	0,77 [0,19; 3,14] p=0,7199	-5,60% [-38,70%; 27,40%] p=0,7380	0,34 [0,07; 1,69] p=0,1863
FACT-BI - Summscore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,5950								
Ja	9/31 (29,0%)	7,88 [4,89; NA]	4/21 (19,0%)	4,21 [0,56; NA]	1,74 [0,46; 6,62] p=0,4191	1,52 [0,54; 4,31] p=0,4268	10,00% [-13,20%; 33,20%] p=0,3986	0,46 [0,13; 1,58] p=0,2165
Nein	19/90 (21,1%)	NA [13,34; NA]	10/30 (33,3%)	4,89 [2,33; NA]	0,54 [0,21; 1,33] p=0,1775	0,63 [0,33; 1,21] p=0,1649	-12,20% [-31,10%; 6,60%] p=0,2040	0,41 [0,19; 0,90] p=0,0250
FACT-BI - Summscore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,2250								
Ja	15/62 (24,2%)	NA [9,00; NA]	6/26 (23,1%)	NA [2,33; NA]	1,06 [0,36; 3,14] p=0,9112	1,05 [0,46; 2,40] p=0,9110	1,10% [-18,30%; 20,50%] p=0,9101	0,61 [0,23; 1,59] p=0,3115
Nein	13/59 (22,0%)	NA [7,88; NA]	8/25 (32,0%)	4,21 [0,59; NA]	0,60 [0,21; 1,70] p=0,3377	0,69 [0,33; 1,45] p=0,3271	-10,00% [-31,10%; 11,20%] p=0,3551	0,30 [0,12; 0,74] p=0,0089
FACT-BI - Summscore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,6947								
Ja	6/25 (24,0%)	9,43 [7,00; NA]	5/18 (27,8%)	3,35 [0,72; NA]	0,82 [0,21; 3,27] p=0,7819	0,86 [0,31; 2,40] p=0,7789	-3,80% [-30,40%; 22,80%] p=0,7809	0,55 [0,17; 1,80] p=0,3212

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	22/96 (22,9%)	NA [13,34; NA]	9/33 (27,3%)	4,89 [0,79; NA]	0,79 [0,32; 1,95] p=0,6148	0,84 [0,43; 1,64] p=0,6091	-4,40% [-21,70%; 13,00%] p=0,6230	0,43 [0,20; 0,94] p=0,0349
FACT-BI - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,4564								
Obere Harnwege	9/38 (23,7%)	NA [7,88; NA]	5/16 (31,3%)	4,89 [0,53; NA]	0,68 [0,19; 2,49] p=0,5660	0,76 [0,30; 1,91] p=0,5566	-7,60% [-34,00%; 18,90%] p=0,5748	0,33 [0,11; 0,98] p=0,0458
Untere Harnwege	19/83 (22,9%)	NA [9,00; NA]	9/35 (25,7%)	NA [2,96; NA]	0,86 [0,34; 2,14] p=0,7430	0,89 [0,45; 1,77] p=0,7404	-2,80% [-19,90%; 14,20%] p=0,7458	0,51 [0,23; 1,15] p=0,1040
FACT-BI - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 23,4 Punkte, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,9884								
Translokation	4/21 (19,0%)	NA [4,89; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,00% [2,30%; 35,80%] p=0,0262	NA [NA; NA] NA
Mutation	23/97 (23,7%)	NA [9,00; NA]	14/43 (32,6%)	4,21 [2,33; NA]	0,64 [0,29; 1,42] p=0,2752	0,73 [0,42; 1,27] p=0,2662	-8,80% [-25,20%; 7,50%] p=0,2893	0,37 [0,19; 0,72] p=0,0035
<p>a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert</p> <p>Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder Cancer; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (2)</p>								

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

Tabelle 4-22 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *FACT-BI* – *Summenscore FACT-G – Erstmalige Verbesserung* \geq *Schwellenwert 16,2 Punkte*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	18/121 (14,9%)	NA [NA; NA]	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	3,63 [0,90; 14,59] p=0,0384	3,41 [0,94; 12,30] p=0,0611	11,60% [2,00%; 21,20%] p=0,0184	2,95 [0,66; 13,18] p=0,1563
<i>FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,9929</i>								
< 65 Jahre	9/49 (18,4%)	NA [NA; NA]	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,40% [7,50%; 29,20%] p=0,0009	NA [NA; NA] NA
< 65 Jahre	9/72 (12,5%)	NA [NA; NA]	2/40 (5,0%)	NA [NA; NA]	2,71 [0,56; 13,23] p=0,2033	2,50 [0,57; 11,01] p=0,2258	7,50% [-2,70%; 17,70%] p=0,1494	1,70 [0,36; 7,87] p=0,5002
<i>FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8945</i>								
Männlich	10/84 (11,9%)	NA [NA; NA]	1/37 (2,7%)	NA [NA; NA]	4,87 [0,60; 39,48] p=0,1062	4,41 [0,58; 33,17] p=0,1500	9,20% [0,50%; 17,90%] p=0,0376	3,04 [0,39; 23,80] p=0,2890
Weiblich	8/37 (21,6%)	NA [4,96; NA]	1/14 (7,1%)	NA [3,55; NA]	3,59 [0,41; 31,70] p=0,2307	3,03 [0,42; 22,05] p=0,2743	14,50% [-4,40%; 33,40%] p=0,1336	2,44 [0,30; 19,47] p=0,4014
<i>FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9939</i>								
CPS \geq 10	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/4 (25,0%)	3,55 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-67,40%; 17,40%] p=0,2482	NA [NA; NA] p=1,0000

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
CPS < 10	11/78 (14,1%)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,10% [6,40%; 21,80%] p=0,0003	NA [NA; NA] NA
FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9934								
0-1	17/111 (15,3%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	3,80 [0,84; 17,19] p=0,0661	3,37 [0,81; 13,98] p=0,0943	10,80% [1,70%; 19,90%] p=0,0203	2,65 [0,61; 11,46] p=0,1934
2	1/10 (10,0%)	NA [4,96; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [-8,60%; 28,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] NA
FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,4775								
< 10 g/dL	5/21 (23,8%)	NA [2,96; NA]	1/10 (10,0%)	NA [3,55; NA]	2,81 [0,28; 27,97] p=0,3708	2,38 [0,32; 17,78] p=0,3977	13,80% [-12,20%; 39,80%] p=0,2984	1,32 [0,15; 11,37] p=0,7984
≥ 10 g/dL	13/100 (13,0%)	NA [NA; NA]	1/41 (2,4%)	NA [NA; NA]	5,98 [0,76; 47,28] p=0,0578	5,33 [0,72; 39,43] p=0,1012	10,60% [2,50%; 18,70%] p=0,0107	3,96 [0,52; 30,36] p=0,1847
FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,0727								
Ja	15/90 (16,7%)	NA [NA; NA]	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]	8,40 [1,07; 65,85] p=0,0178	7,17 [0,98; 52,50] p=0,0526	14,30% [5,40%; 23,30%] p=0,0016	5,51 [0,73; 41,77] p=0,0984
Nein	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5%)	3,55 [NA; NA]	0,75 [0,07; 8,35] p=0,8169	0,77 [0,09; 6,49] p=0,8134	-2,80% [-28,00%; 22,30%] p=0,8260	0,22 [0,02; 2,52] p=0,2212
FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,9928								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Ja	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,70% [-0,70%; 20,10%] p=0,0684	NA [NA; NA] NA
Nein	15/90 (16,7%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	2,80 [0,60; 13,03] p=0,1755	2,50 [0,61; 10,30] p=0,2048	10,00% [-1,80%; 21,80%] p=0,0964	2,03 [0,47; 8,90] p=0,3457
FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,9893								
Ja	12/62 (19,4%)	NA [NA; NA]	0/26 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,40% [9,50%; 29,20%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
Nein	6/59 (10,2%)	NA [NA; NA]	2/25 (8,0%)	NA [2,46; NA]	1,30 [0,24; 6,94] p=0,7582	1,27 [0,28; 5,87] p=0,7586	2,20% [-11,00%; 15,30%] p=0,7462	0,65 [0,13; 3,25] p=0,6026
FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,9037								
Ja	6/25 (24,0%)	NA [3,55; NA]	1/18 (5,6%)	NA [2,46; NA]	5,37 [0,59; 49,22] p=0,1102	4,32 [0,57; 32,84] p=0,1574	18,40% [-1,40%; 38,20%] p=0,0680	3,33 [0,40; 27,80] p=0,2671
Nein	12/96 (12,5%)	NA [NA; NA]	1/33 (3,0%)	NA [NA; NA]	4,57 [0,57; 36,60] p=0,1205	4,13 [0,56; 30,52] p=0,1652	9,50% [0,60%; 18,30%] p=0,0356	2,93 [0,38; 22,51] p=0,3022
FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,4238								
Obere Harnwege	6/38 (15,8%)	NA [NA; NA]	1/16 (6,3%)	NA [2,46; NA]	2,81 [0,31; 25,49] p=0,3451	2,53 [0,33; 19,33] p=0,3720	9,50% [-7,00%; 26,10%] p=0,2596	1,17 [0,14; 9,84] p=0,8883
Untere Harnwege	12/83 (14,5%)	NA [NA; NA]	1/35 (2,9%)	NA [NA; NA]	5,75 [0,72; 46,02] p=0,0672	5,06 [0,68; 37,44] p=0,1123	11,60% [2,20%; 21,00%] p=0,0152	4,19 [0,55; 32,26] p=0,1685

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,3450</i>								
Translokation	4/21 (19,0%)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5%)	NA [2,46; NA]	1,65 [0,15; 17,47] p=0,6818	1,52 [0,20; 11,65] p=0,6849	6,50% [-21,90%; 35,00%] p=0,6515	0,93 [0,10; 8,33] p=0,9460
Mutation	13/97 (13,4%)	NA [NA; NA]	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]	6,50 [0,82; 51,38] p=0,0446	5,76 [0,78; 42,67] p=0,0864	11,10% [2,90%; 19,20%] p=0,0076	4,10 [0,54; 31,37] p=0,1746
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – Gesamt; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (2)								

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

Tabelle 4-23 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *FACT-BI – Summenscore FACT-G – Erstmalige Verschlechterung* \geq Schwellenwert 16,2 Punkte, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	30/121 (24,8%)	NA [9,04; NA]	17/51 (33,3%)	4,17 [1,41; NA]	0,55 [0,25; 1,19] p=0,1309	0,68 [0,42; 1,10] p=0,1126	-11,40% [-26,40%; 3,60%] p=0,1370	0,36 [0,19; 0,69] p=0,0018
<i>FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,1923</i>								
< 65 Jahre	15/49 (30,6%)	13,34 [7,23; NA]	3/11 (27,3%)	NA [0,79; NA]	1,18 [0,27; 5,06] p=0,8285	1,12 [0,39; 3,22] p=0,8298	3,30% [-26,00%; 32,70%] p=0,8233	0,66 [0,19; 2,29] p=0,5127
< 65 Jahre	15/72 (20,8%)	NA [9,43; NA]	14/40 (35,0%)	3,35 [0,76; NA]	0,49 [0,21; 1,16] p=0,1025	0,59 [0,32; 1,10] p=0,0995	-14,20% [-31,70%; 3,30%] p=0,1127	0,30 [0,14; 0,64] p=0,0016
<i>FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5229</i>								
Männlich	21/84 (25,0%)	NA [9,00; NA]	11/37 (29,7%)	4,89 [2,33; NA]	0,79 [0,33; 1,86] p=0,5883	0,84 [0,45; 1,56] p=0,5830	-4,70% [-22,10%; 12,70%] p=0,5941	0,40 [0,19; 0,84] p=0,0152
Weiblich	9/37 (24,3%)	NA [7,23; NA]	6/14 (42,9%)	1,51 [0,43; NA]	0,43 [0,12; 1,57] p=0,1993	0,57 [0,25; 1,30] p=0,1810	-18,50% [-47,90%; 10,80%] p=0,2163	0,28 [0,10; 0,78] p=0,0149
<i>FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,6447</i>								
CPS \geq 10	4/7 (57,1%)	2,79 [1,41; NA]	2/4 (50,0%)	NA [0,53; NA]	1,33 [0,11; 15,70] p=0,8273	1,14 [0,35; 3,69] p=0,8232	7,10% [-54,10%; 68,30%] p=0,8190	0,49 [0,08; 3,12] p=0,4478

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
CPS < 10	18/78 (23,1%)	NA [7,92; NA]	10/30 (33,3%)	4,89 [1,41; NA]	0,60 [0,24; 1,51] p=0,2782	0,69 [0,36; 1,32] p=0,2662	-10,30% [-29,50%; 9,00%] p=0,2973	0,39 [0,18; 0,84] p=0,0165
FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9997								
0-1	30/111 (27,0%)	NA [9,00; NA]	17/44 (38,6%)	4,17 [1,41; NA]	0,59 [0,28; 1,23] p=0,1576	0,70 [0,43; 1,13] p=0,1460	-11,60% [-28,20%; 5,00%] p=0,1702	0,37 [0,20; 0,68] p=0,0013
2	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8897								
Asiatisch	12/33 (36,4%)	9,43 [4,89; NA]	3/7 (42,9%)	4,89 [0,49; NA]	0,76 [0,14; 3,99] p=0,7503	0,85 [0,32; 2,23] p=0,7392	-6,50% [-46,70%; 33,70%] p=0,7513	0,39 [0,11; 1,40] p=0,1482
Weiß	16/74 (21,6%)	NA [9,00; NA]	10/28 (35,7%)	3,35 [0,76; NA]	0,50 [0,19; 1,28] p=0,1470	0,60 [0,31; 1,17] p=0,1359	-14,10% [-34,20%; 6,00%] p=0,1688	0,32 [0,14; 0,71] p=0,0051
Andere	2/14 (14,3%)	NA [2,10; NA]	4/16 (25,0%)	4,17 [0,53; NA]	0,50 [0,08; 3,27] p=0,4718	0,57 [0,12; 2,66] p=0,4759	-10,70% [-38,80%; 17,30%] p=0,4539	0,34 [0,06; 1,86] p=0,2130
FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,1543								
< 10 g/dL	2/21 (9,5%)	NA [9,43; NA]	3/10 (30,0%)	4,53 [0,76; NA]	0,25 [0,03; 1,79] p=0,1540	0,32 [0,06; 1,61] p=0,1659	-20,50% [-51,50%; 10,60%] p=0,1962	0,08 [0,01; 0,73] p=0,0258
≥ 10 g/dL	28/100 (28,0%)	13,34 [7,92; NA]	14/41 (34,1%)	3,35 [1,41; NA]	0,75 [0,34; 1,64] p=0,4702	0,82 [0,48; 1,39] p=0,4619	-6,10% [-23,10%; 10,80%] p=0,4779	0,43 [0,22; 0,82] p=0,0103

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,5632								
Ja	24/90 (26,7%)	13,34 [7,92; NA]	15/43 (34,9%)	4,17 [1,41; NA]	0,68 [0,31; 1,48] p=0,3321	0,76 [0,45; 1,30] p=0,3233	-8,20% [-25,10%; 8,70%] p=0,3413	0,38 [0,20; 0,73] p=0,0039
Nein	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	2/8 (25,0%)	NA [0,53; NA]	0,72 [0,12; 4,50] p=0,7278	0,77 [0,19; 3,14] p=0,7199	-5,60% [-38,70%; 27,40%] p=0,7380	0,34 [0,07; 1,69] p=0,1863
FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,2163								
Ja	11/31 (35,5%)	7,00 [4,83; 9,79]	4/21 (19,0%)	NA [0,56; NA]	2,34 [0,63; 8,70] p=0,2036	1,86 [0,68; 5,07] p=0,2233	16,40% [-7,30%; 40,20%] p=0,1756	0,45 [0,13; 1,51] p=0,1957
Nein	19/90 (21,1%)	NA [13,34; NA]	13/30 (43,3%)	4,17 [0,82; NA]	0,35 [0,14; 0,84] p=0,0176	0,49 [0,28; 0,86] p=0,0137	-22,20% [-41,90%; -2,60%] p=0,0265	0,30 [0,14; 0,60] p=0,0008
FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,4687								
Ja	14/62 (22,6%)	NA [9,00; NA]	8/26 (30,8%)	5,58 [1,51; NA]	0,66 [0,24; 1,83] p=0,4210	0,73 [0,35; 1,53] p=0,4113	-8,20% [-28,80%; 12,40%] p=0,4352	0,42 [0,17; 1,01] p=0,0541
Nein	16/59 (27,1%)	9,79 [6,31; NA]	9/25 (36,0%)	1,41 [0,56; NA]	0,66 [0,24; 1,79] p=0,4184	0,75 [0,39; 1,47] p=0,4069	-8,90% [-30,90%; 13,10%] p=0,4282	0,28 [0,12; 0,64] p=0,0028
FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,1999								
Ja	6/25 (24,0%)	9,43 [7,00; NA]	4/18 (22,2%)	NA [0,53; NA]	1,10 [0,26; 4,67] p=0,8930	1,08 [0,36; 3,28] p=0,8920	1,80% [-23,70%; 27,30%] p=0,8912	0,72 [0,20; 2,56] p=0,6102

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	24/96 (25,0%)	NA [9,04; NA]	13/33 (39,4%)	2,96 [0,76; 5,58]	0,51 [0,22; 1,19] p=0,1162	0,64 [0,37; 1,10] p=0,1032	-14,40% [-33,20%; 4,40%] p=0,1332	0,28 [0,14; 0,55] p=0,0003
FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,6094								
Obere Harnwege	11/38 (28,9%)	NA [7,23; NA]	6/16 (37,5%)	2,33 [0,43; NA]	0,68 [0,20; 2,33] p=0,5404	0,77 [0,34; 1,73] p=0,5286	-8,60% [-36,30%; 19,20%] p=0,5459	0,31 [0,11; 0,83] p=0,0205
Untere Harnwege	19/83 (22,9%)	NA [9,00; NA]	11/35 (31,4%)	4,17 [1,41; NA]	0,65 [0,27; 1,56] p=0,3327	0,73 [0,39; 1,37] p=0,3232	-8,50% [-26,40%; 9,30%] p=0,3483	0,40 [0,19; 0,85] p=0,0177
FACT-G - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 16,2 Punkte, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,8297								
Translokation	4/21 (19,0%)	NA [4,89; NA]	2/8 (25,0%)	NA [4,17; NA]	0,71 [0,10; 4,89] p=0,7282	0,76 [0,17; 3,38] p=0,7204	-6,00% [-40,30%; 28,40%] p=0,7344	0,47 [0,08; 2,85] p=0,4149
Mutation	25/97 (25,8%)	NA [9,00; NA]	15/43 (34,9%)	2,96 [0,82; NA]	0,65 [0,30; 1,41] p=0,2727	0,74 [0,43; 1,25] p=0,2629	-9,10% [-25,80%; 7,60%] p=0,2848	0,35 [0,18; 0,67] p=0,0014
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – Gesamt; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (2)								

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

Tabelle 4-24 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *FACT-BI – Summenscore TOI – Erstmalige Verbesserung* \geq Schwellenwert 15,6 Punkte, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>FACT-TOI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	18/121 (14,9%)	NA [NA; NA]	3/51 (5,9%)	NA [NA; NA]	2,58 [0,76; 8,72] p=0,0902	2,48 [0,79; 7,79] p=0,1197	9,70% [-0,60%; 20,10%] p=0,0660	2,18 [0,63; 7,57] p=0,2203
<i>FACT-TOI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,9925</i>								
< 65 Jahre	8/49 (16,3%)	NA [NA; NA]	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,30% [6,00%; 26,70%] p=0,0020	NA [NA; NA] NA
< 65 Jahre	10/72 (13,9%)	NA [12,75; NA]	3/40 (7,5%)	NA [4,96; NA]	1,99 [0,51; 7,70] p=0,3140	1,85 [0,54; 6,34] p=0,3265	6,40% [-5,00%; 17,80%] p=0,2729	1,17 [0,32; 4,28] p=0,8175
<i>FACT-TOI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9885</i>								
Männlich	11/84 (13,1%)	NA [NA; NA]	0/37 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,10% [5,90%; 20,30%] p=0,0004	NA [NA; NA] NA
Weiblich	7/37 (18,9%)	NA [NA; NA]	3/14 (21,4%)	NA [0,79; NA]	0,86 [0,19; 3,91] p=0,8419	0,88 [0,27; 2,94] p=0,8394	-2,50% [-27,40%; 22,40%] p=0,8436	0,63 [0,16; 2,46] p=0,5053
<i>FACT-TOI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9923</i>								
CPS \geq 10	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/4 (50,0%)	3,55 [0,79; 3,55]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-50,00% [-99,00%; -1,00%] p=0,0455	NA [NA; NA] p=0,9988

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
CPS < 10	11/78 (14,1%)	NA [12,75; NA]	1/30 (3,3%)	NA [4,96; NA]	4,76 [0,59; 38,61] p=0,1124	4,23 [0,57; 31,37] p=0,1582	10,80% [0,70%; 20,80%] p=0,0356	3,31 [0,43; 25,67] p=0,2522
FACT-TOI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9999								
0-1	18/111 (16,2%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	2,65 [0,74; 9,48] p=0,1244	2,38 [0,74; 7,67] p=0,1471	9,40% [-0,70%; 19,50%] p=0,0688	1,82 [0,54; 6,21] p=0,3355
2	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
FACT-TOI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9557								
Asiatisch	5/33 (15,2%)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,20% [2,90%; 27,40%] p=0,0152	NA [NA; NA] NA
Weiß	10/74 (13,5%)	NA [NA; NA]	2/28 (7,1%)	NA [4,96; NA]	2,03 [0,42; 9,91] p=0,3752	1,89 [0,44; 8,10] p=0,3903	6,40% [-5,90%; 18,70%] p=0,3106	1,55 [0,34; 7,07] p=0,5735
Andere	3/14 (21,4%)	12,75 [0,49; NA]	1/16 (6,3%)	NA [3,55; NA]	4,09 [0,37; 44,79] p=0,2303	3,43 [0,40; 29,33] p=0,2606	15,20% [-9,40%; 39,70%] p=0,2256	1,73 [0,16; 19,20] p=0,6546
FACT-TOI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,7411								
< 10 g/dL	5/21 (23,8%)	NA [5,55; NA]	1/10 (10,0%)	NA [3,55; NA]	2,81 [0,28; 27,97] p=0,3708	2,38 [0,32; 17,78] p=0,3977	13,80% [-12,20%; 39,80%] p=0,2984	1,17 [0,14; 10,04] p=0,8861
≥ 10 g/dL	13/100 (13,0%)	NA [NA; NA]	2/41 (4,9%)	NA [NA; NA]	2,91 [0,63; 13,54] p=0,1569	2,67 [0,63; 11,29] p=0,1833	8,10% [-1,20%; 17,40%] p=0,0877	1,96 [0,44; 8,70] p=0,3779

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACT-TOI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,0021								
Ja	17/90 (18,9%)	NA [12,75; NA]	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]	9,78 [1,26; 76,14] p=0,0093	8,12 [1,12; 59,05] p=0,0385	16,60% [7,30%; 25,80%] p=0,0005	6,26 [0,83; 47,09] p=0,0748
Nein	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	2/8 (25,0%)	3,55 [0,79; 3,55]	0,10 [0,01; 1,29] p=0,0420	0,13 [0,01; 1,25] p=0,0772	-21,80% [-52,40%; 8,90%] p=0,1637	0,05 [0,00; 0,61] p=0,0187
FACT-TOI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,9923								
Ja	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,90% [1,10%; 24,70%] p=0,0321	NA [NA; NA] NA
Nein	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	3/30 (10,0%)	NA [4,96; NA]	1,66 [0,44; 6,22] p=0,4517	1,56 [0,48; 5,04] p=0,4617	5,60% [-7,50%; 18,60%] p=0,4054	1,23 [0,35; 4,28] p=0,7482
FACT-TOI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,1494								
Ja	13/62 (21,0%)	NA [12,75; NA]	1/26 (3,8%)	NA [4,96; NA]	6,63 [0,82; 53,64] p=0,0464	5,45 [0,75; 39,55] p=0,0935	17,10% [4,60%; 29,70%] p=0,0075	4,11 [0,54; 31,45] p=0,1741
Nein	5/59 (8,5%)	NA [NA; NA]	2/25 (8,0%)	NA [3,55; NA]	1,06 [0,19; 5,89] p=0,9430	1,06 [0,22; 5,10] p=0,9427	0,50% [-12,30%; 13,30%] p=0,9420	0,63 [0,12; 3,27] p=0,5827
FACT-TOI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,6006								
Ja	5/25 (20,0%)	NA [4,21; NA]	1/18 (5,6%)	NA [4,96; NA]	4,25 [0,45; 40,01] p=0,1826	3,60 [0,46; 28,24] p=0,2229	14,40% [-4,50%; 33,40%] p=0,1345	2,97 [0,35; 25,48] p=0,3205

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	13/96 (13,5%)	NA [NA; NA]	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	2,43 [0,52; 11,38] p=0,2493	2,23 [0,53; 9,38] p=0,2722	7,50% [-3,20%; 18,10%] p=0,1680	1,49 [0,34; 6,61] p=0,6011
FACT-TOI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,7680								
Obere Harnwege	6/38 (15,8%)	NA [NA; NA]	1/16 (6,3%)	NA [4,96; NA]	2,81 [0,31; 25,49] p=0,3451	2,53 [0,33; 19,33] p=0,3720	9,50% [-7,00%; 26,10%] p=0,2596	1,41 [0,17; 11,77] p=0,7522
Untere Harnwege	12/83 (14,5%)	NA [12,75; NA]	2/35 (5,7%)	NA [NA; NA]	2,79 [0,59; 13,18] p=0,1816	2,53 [0,60; 10,72] p=0,2076	8,70% [-2,00%; 19,50%] p=0,1121	1,97 [0,44; 8,80] p=0,3761
FACT-TOI - Summenscore - Erstmalige Verbesserung ≥ Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,9918								
Translokation	4/21 (19,0%)	NA [5,55; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,00% [2,30%; 35,80%] p=0,0262	NA [NA; NA] NA
Mutation	13/97 (13,4%)	NA [NA; NA]	3/43 (7,0%)	NA [4,96; NA]	2,06 [0,56; 7,65] p=0,2720	1,92 [0,58; 6,40] p=0,2875	6,40% [-3,80%; 16,60%] p=0,2167	1,31 [0,37; 4,64] p=0,6697
<p>a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert</p> <p>Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-TOI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Treatment Outcome Index; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (2)</p>								

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

Tabelle 4-25 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *FACT-BI – Summenschore TOI – Erstmalige Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15,6 Punkte, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>FACT-TOI - Summenschore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	41/121 (33,9%)	9,43 [5,75; NA]	16/51 (31,4%)	4,21 [2,07; NA]	0,90 [0,42; 1,91] p=0,7792	0,93 [0,58; 1,50] p=0,7738	-2,20% [-17,40%; 13,00%] p=0,7772	0,53 [0,29; 0,99] p=0,0462
<i>FACT-TOI - Summenschore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,2433</i>								
< 65 Jahre	18/49 (36,7%)	9,79 [5,62; NA]	3/11 (27,3%)	NA [1,48; NA]	1,55 [0,36; 6,59] p=0,5555	1,35 [0,48; 3,78] p=0,5719	9,50% [-20,10%; 39,00%] p=0,5307	0,98 [0,29; 3,35] p=0,9740
< 65 Jahre	23/72 (31,9%)	9,43 [4,04; NA]	13/40 (32,5%)	2,33 [0,72; NA]	0,97 [0,43; 2,23] p=0,9521	0,98 [0,56; 1,72] p=0,9518	-0,60% [-18,60%; 17,50%] p=0,9520	0,44 [0,22; 0,88] p=0,0199
<i>FACT-TOI - Summenschore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8232</i>								
Männlich	31/84 (36,9%)	8,54 [5,62; NA]	12/37 (32,4%)	5,58 [1,48; NA]	1,22 [0,54; 2,76] p=0,6372	1,14 [0,66; 1,96] p=0,6408	4,50% [-13,80%; 22,70%] p=0,6315	0,50 [0,26; 0,99] p=0,0480
Weiblich	10/37 (27,0%)	NA [2,89; NA]	4/14 (28,6%)	4,21 [0,56; NA]	0,93 [0,24; 3,64] p=0,9130	0,95 [0,35; 2,53] p=0,9118	-1,50% [-29,20%; 26,10%] p=0,9128	0,65 [0,20; 2,10] p=0,4745
<i>FACT-TOI - Summenschore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9893</i>								
CPS \geq 10	4/7 (57,1%)	2,79 [0,49; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	57,10% [20,50%; 93,80%] p=0,0022	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
CPS < 10	25/78 (32,1%)	9,00 [5,75; NA]	10/30 (33,3%)	5,58 [0,59; NA]	0,94 [0,39; 2,31] p=0,8990	0,96 [0,53; 1,75] p=0,8981	-1,30% [-21,10%; 18,50%] p=0,8990	0,57 [0,27; 1,20] p=0,1387
FACT-TOI - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9999								
0-1	41/111 (36,9%)	9,00 [5,62; NA]	16/44 (36,4%)	4,21 [2,07; NA]	1,02 [0,50; 2,12] p=0,9470	1,02 [0,64; 1,61] p=0,9469	0,60% [-16,20%; 17,40%] p=0,9467	0,57 [0,32; 1,02] p=0,0587
2	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
FACT-TOI - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2647								
Asiatisch	15/33 (45,5%)	9,43 [5,62; 15,97]	3/7 (42,9%)	6,74 [0,49; NA]	1,11 [0,21; 5,76] p=0,9014	1,06 [0,42; 2,70] p=0,9017	2,60% [-37,80%; 43,00%] p=0,8997	0,45 [0,13; 1,63] p=0,2251
Weiß	24/74 (32,4%)	8,54 [4,04; NA]	8/28 (28,6%)	5,58 [1,48; NA]	1,20 [0,46; 3,11] p=0,7090	1,14 [0,58; 2,22] p=0,7115	3,90% [-16,00%; 23,70%] p=0,7029	0,73 [0,33; 1,63] p=0,4420
Andere	2/14 (14,3%)	NA [2,10; NA]	5/16 (31,3%)	4,17 [0,53; NA]	0,37 [0,06; 2,29] p=0,2812	0,46 [0,10; 2,00] p=0,2982	-17,00% [-46,20%; 12,20%] p=0,2546	0,13 [0,01; 1,09] p=0,0600
FACT-TOI - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,4111								
< 10 g/dL	3/21 (14,3%)	NA [9,43; NA]	2/10 (20,0%)	6,74 [4,17; 6,74]	0,67 [0,09; 4,80] p=0,6908	0,71 [0,14; 3,62] p=0,6845	-5,70% [-34,70%; 23,20%] p=0,6989	0,23 [0,03; 1,67] p=0,1478
≥ 10 g/dL	38/100 (38,0%)	7,72 [5,62; 15,97]	14/41 (34,1%)	4,21 [1,48; NA]	1,18 [0,55; 2,53] p=0,6678	1,11 [0,68; 1,82] p=0,6710	3,90% [-13,50%; 21,20%] p=0,6634	0,60 [0,32; 1,11] p=0,1044

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACT-TOI - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: $p=0,4583$								
Ja	30/90 (33,3%)	9,43 [6,31; NA]	15/43 (34,9%)	4,21 [1,48; NA]	0,93 [0,43; 2,01] p=0,8602	0,96 [0,58; 1,58] p=0,8591	-1,60% [-18,80%; 15,70%] p=0,8602	0,48 [0,26; 0,91] p=0,0235
Nein	11/31 (35,5%)	5,55 [2,79; NA]	1/8 (12,5%)	NA [0,82; NA]	3,85 [0,42; 35,47] p=0,2151	2,84 [0,43; 18,86] p=0,2802	23,00% [-5,50%; 51,40%] p=0,1132	1,35 [0,17; 10,55] p=0,7765
FACT-TOI - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: $p=0,4721$								
Ja	12/31 (38,7%)	7,00 [5,62; 9,79]	4/21 (19,0%)	4,21 [0,56; NA]	2,68 [0,73; 9,92] p=0,1355	2,03 [0,76; 5,45] p=0,1589	19,70% [-4,30%; 43,70%] p=0,1084	0,63 [0,19; 2,06] p=0,4440
Nein	29/90 (32,2%)	NA [6,31; NA]	12/30 (40,0%)	4,17 [1,48; NA]	0,71 [0,30; 1,68] p=0,4385	0,81 [0,47; 1,37] p=0,4247	-7,80% [-27,80%; 12,20%] p=0,4462	0,50 [0,25; 0,98] p=0,0442
FACT-TOI - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: $p=0,7566$								
Ja	19/62 (30,6%)	9,43 [7,00; NA]	9/26 (34,6%)	4,17 [1,48; NA]	0,83 [0,32; 2,21] p=0,7168	0,89 [0,46; 1,69] p=0,7123	-4,00% [-25,60%; 17,60%] p=0,7185	0,49 [0,22; 1,10] p=0,0830
Nein	22/59 (37,3%)	5,75 [3,55; NA]	7/25 (28,0%)	4,21 [0,59; NA]	1,53 [0,55; 4,24] p=0,4158	1,33 [0,65; 2,71] p=0,4293	9,30% [-12,20%; 30,80%] p=0,3970	0,61 [0,26; 1,46] p=0,2688
FACT-TOI - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung \geq Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: $p=0,7523$								
Ja	9/25 (36,0%)	7,00 [2,10; NA]	6/18 (33,3%)	2,23 [0,56; NA]	1,13 [0,31; 4,03] p=0,8580	1,08 [0,47; 2,49] p=0,8569	2,70% [-26,10%; 31,40%] p=0,8559	0,68 [0,24; 1,91] p=0,4595

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	32/96 (33,3%)	10,35 [5,62; NA]	10/33 (30,3%)	5,58 [0,82; NA]	1,15 [0,49; 2,70] p=0,7496	1,10 [0,61; 1,98] p=0,7514	3,00% [-15,30%; 21,30%] p=0,7455	0,54 [0,26; 1,11] p=0,0930
FACT-TOI - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,2164								
Obere Harnwege	14/38 (36,8%)	10,35 [5,75; NA]	7/16 (43,8%)	2,07 [0,49; NA]	0,75 [0,23; 2,46] p=0,6376	0,84 [0,42; 1,69] p=0,6276	-6,90% [-35,60%; 21,80%] p=0,6376	0,34 [0,14; 0,84] p=0,0203
Untere Harnwege	27/83 (32,5%)	9,00 [5,62; NA]	9/35 (25,7%)	5,58 [2,14; NA]	1,39 [0,57; 3,38] p=0,4646	1,26 [0,67; 2,41] p=0,4734	6,80% [-10,80%; 24,50%] p=0,4489	0,70 [0,33; 1,52] p=0,3690
FACT-TOI - Summenscore - Erstmalige Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15,6 Punkte, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,3677								
Translokation	8/21 (38,1%)	8,54 [2,73; NA]	2/8 (25,0%)	NA [4,17; NA]	1,85 [0,30; 11,47] p=0,5147	1,52 [0,41; 5,69] p=0,5311	13,10% [-23,40%; 49,60%] p=0,4818	1,13 [0,23; 5,47] p=0,8823
Mutation	32/97 (33,0%)	9,43 [6,31; NA]	14/43 (32,6%)	4,21 [1,48; NA]	1,02 [0,47; 2,19] p=0,9601	1,01 [0,60; 1,70] p=0,9601	0,40% [-16,40%; 17,30%] p=0,9599	0,47 [0,25; 0,89] p=0,0211
<p>a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert</p> <p>Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-TOI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Treatment Outcome Index; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (2)</p>								

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

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten – RCTTabelle 4-26 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtraten – Jegliche UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>Jegliche UE, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	118/120 (98,3%)	0,33 [0,26; 0,39]	42/44 (95,5%)	0,13 [0,07; 0,16]	1,68 [0,22; 12,59] p=0,6133	1,02 [0,95; 1,09] p=0,6317	1,60% [-5,10%; 8,30%] p=0,6362	0,64 [0,44; 0,94] p=0,0241
<i>Jegliche UE, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,2246</i>								
< 65 Jahre	48/49 (98,0%)	0,36 [0,26; 0,43]	10/10 (100,0%)	0,12 [0,03; 0,16]	NA [NA; NA] NA	0,98 [0,94; 1,02] p=0,3173	-2,00% [-6,00%; 1,90%] p=0,3123	0,56 [0,28; 1,14] p=0,1117
< 65 Jahre	70/71 (98,6%)	0,30 [0,23; 0,43]	32/34 (94,1%)	0,13 [0,07; 0,23]	4,38 [0,38; 50,02] p=0,2000	1,05 [0,96; 1,14] p=0,3038	4,50% [-3,90%; 12,80%] p=0,2948	0,83 [0,54; 1,27] p=0,3931
<i>Jegliche UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6517</i>								
Männlich	81/83 (97,6%)	0,33 [0,26; 0,43]	32/33 (97,0%)	0,16 [0,07; 0,23]	1,27 [0,11; 14,45] p=0,8499	1,01 [0,94; 1,08] p=0,8565	0,60% [-6,10%; 7,30%] p=0,8562	0,78 [0,51; 1,18] p=0,2392
Weiblich	37/37 (100,0%)	0,33 [0,16; 0,43]	10/11 (90,9%)	0,10 [0,03; 0,13]	NA [NA; NA] NA	1,10 [0,91; 1,33] p=0,3175	9,10% [-7,90%; 26,10%] p=0,2943	0,63 [0,30; 1,30] p=0,2081
<i>Jegliche UE, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,8990</i>								
CPS ≥ 10	7/7 (100,0%)	0,16 [0,10; 0,46]	4/4 (100,0%)	0,08 [0,03; 0,49]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,69 [0,19; 2,47] p=0,5672

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
CPS < 10	76/77 (98,7%)	0,36 [0,23; 0,43]	27/29 (93,1%)	0,13 [0,07; 0,23]	5,63 [0,49; 64,61] p=0,1231	1,06 [0,96; 1,17] p=0,2634	5,60% [-4,00%; 15,20%] p=0,2512	0,85 [0,54; 1,34] p=0,4891
Jegliche UE, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,4311								
0-1	108/110 (98,2%)	0,31 [0,23; 0,39]	39/41 (95,1%)	0,13 [0,07; 0,16]	2,77 [0,38; 20,34] p=0,2993	1,03 [0,96; 1,11] p=0,4006	3,10% [-4,00%; 10,10%] p=0,3950	0,72 [0,50; 1,05] p=0,0910
2	10/10 (100,0%)	0,39 [0,03; 0,46]	3/3 (100,0%)	0,16 [0,03; 1,22]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,38 [0,29; 6,58] p=0,6833
Jegliche UE, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,7889								
Asiatisch	33/33 (100,0%)	0,26 [0,16; 0,43]	5/5 (100,0%)	0,16 [0,03; 1,22]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,19 [0,41; 3,45] p=0,7555
Weiß	71/73 (97,3%)	0,36 [0,26; 0,43]	22/24 (91,7%)	0,13 [0,10; 0,16]	3,23 [0,43; 24,27] p=0,2343	1,06 [0,94; 1,20] p=0,3592	5,60% [-6,10%; 17,30%] p=0,3477	0,74 [0,46; 1,20] p=0,2245
Andere	14/14 (100,0%)	0,34 [0,07; 0,49]	15/15 (100,0%)	0,10 [0,03; 0,23]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,73 [0,34; 1,58] p=0,4206
Jegliche UE, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,9187								
< 10 g/dL	21/21 (100,0%)	0,33 [0,03; 0,49]	7/7 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,49]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,02 [0,41; 2,57] p=0,9621
≥ 10 g/dL	97/99 (98,0%)	0,33 [0,26; 0,39]	35/37 (94,6%)	0,13 [0,10; 0,20]	2,77 [0,38; 20,43] p=0,3002	1,04 [0,95; 1,12] p=0,4010	3,40% [-4,40%; 11,20%] p=0,3947	0,72 [0,48; 1,07] p=0,1021

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche UE, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,6643								
Ja	87/89 (97,8%)	0,30 [0,23; 0,39]	36/38 (94,7%)	0,13 [0,07; 0,16]	2,42 [0,33; 17,82] p=0,3748	1,03 [0,95; 1,12] p=0,4499	3,00% [-4,70%; 10,80%] p=0,4449	0,79 [0,53; 1,18] p=0,2508
Nein	31/31 (100,0%)	0,39 [0,23; 0,49]	6/6 (100,0%)	0,13 [0,03; 0,72]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,64 [0,26; 1,59] p=0,3376
Jegliche UE, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,0067								
Ja	29/30 (96,7%)	0,26 [0,10; 0,39]	18/19 (94,7%)	0,16 [0,10; 0,39]	1,61 [0,10; 27,40] p=0,7420	1,02 [0,90; 1,16] p=0,7520	1,90% [-10,00%; 13,80%] p=0,7510	1,24 [0,67; 2,31] p=0,4938
Nein	89/90 (98,9%)	0,39 [0,26; 0,43]	24/25 (96,0%)	0,10 [0,07; 0,16]	3,71 [0,22; 61,49] p=0,3304	1,03 [0,95; 1,12] p=0,4836	2,90% [-5,10%; 10,90%] p=0,4780	0,46 [0,29; 0,73] p=0,0011
Jegliche UE, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,3902								
Ja	59/61 (96,7%)	0,36 [0,16; 0,46]	22/23 (95,7%)	0,10 [0,07; 0,20]	1,34 [0,12; 15,54] p=0,8150	1,01 [0,92; 1,12] p=0,8252	1,10% [-8,40%; 10,50%] p=0,8246	0,91 [0,55; 1,51] p=0,7096
Nein	59/59 (100,0%)	0,30 [0,26; 0,39]	20/21 (95,2%)	0,13 [0,07; 0,23]	NA [NA; NA] NA	1,05 [0,95; 1,16] p=0,3173	4,80% [-4,30%; 13,90%] p=0,3055	0,56 [0,33; 0,94] p=0,0278
Jegliche UE, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,8308								
Ja	25/25 (100,0%)	0,39 [0,07; 0,46]	16/17 (94,1%)	0,13 [0,03; 0,30]	NA [NA; NA] NA	1,06 [0,94; 1,20] p=0,3174	5,90% [-5,30%; 17,10%] p=0,3026	0,78 [0,41; 1,49] p=0,4450

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	93/95 (97,9%)	0,33 [0,26; 0,39]	26/27 (96,3%)	0,13 [0,07; 0,20]	1,79 [0,16; 20,51] p=0,6374	1,02 [0,94; 1,10] p=0,6853	1,60% [-6,10%; 9,30%] p=0,6836	0,76 [0,48; 1,19] p=0,2234
Jegliche UE, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,5752								
Obere Harnwege	38/38 (100,0%)	0,26 [0,16; 0,33]	13/14 (92,9%)	0,12 [0,03; 0,23]	NA [NA; NA] NA	1,08 [0,93; 1,25] p=0,3174	7,10% [-6,30%; 20,60%] p=0,2994	0,59 [0,31; 1,14] p=0,1158
Untere Harnwege	80/82 (97,6%)	0,39 [0,26; 0,43]	29/30 (96,7%)	0,13 [0,10; 0,23]	1,38 [0,12; 15,79] p=0,7961	1,01 [0,94; 1,09] p=0,8092	0,90% [-6,30%; 8,10%] p=0,8087	0,81 [0,53; 1,26] p=0,3514
Jegliche UE, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,1425								
Translokation	21/21 (100,0%)	0,33 [0,10; 0,46]	6/7 (85,7%)	0,16 [0,10; 0,99]	NA [NA; NA] NA	1,17 [0,86; 1,58] p=0,3178	14,30% [-11,60%; 40,20%] p=0,2801	1,44 [0,57; 3,66] p=0,4419
Mutation	94/96 (97,9%)	0,34 [0,26; 0,43]	36/37 (97,3%)	0,10 [0,07; 0,16]	1,31 [0,12; 14,84] p=0,8300	1,01 [0,95; 1,07] p=0,8387	0,60% [-5,30%; 6,60%] p=0,8385	0,65 [0,43; 0,96] p=0,0318
<p>a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)</p>								

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

Tabelle 4-27 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtraten – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	76/120 (63,3%)	3,35 [2,63; 4,43]	38/44 (86,4%)	0,69 [0,33; 1,54]	0,27 [0,10; 0,70] p=0,0058	0,73 [0,60; 0,89] p=0,0016	-23,10% [-37,00%; -9,10%] p=0,0012	0,40 [0,26; 0,60] p<0,0001
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,6031</i>								
< 65 Jahre	34/49 (69,4%)	2,73 [2,20; 4,73]	9/10 (90,0%)	0,84 [0,13; 2,30]	0,25 [0,03; 2,17] p=0,1852	0,77 [0,58; 1,02] p=0,0667	-20,60% [-43,20%; 2,00%] p=0,0743	0,44 [0,21; 0,93] p=0,0304
< 65 Jahre	42/71 (59,2%)	3,65 [2,66; 7,59]	29/34 (85,3%)	0,67 [0,30; 1,54]	0,25 [0,09; 0,72] p=0,0077	0,69 [0,55; 0,88] p=0,0026	-26,10% [-42,60%; -9,60%] p=0,0019	0,38 [0,24; 0,62] p=0,0001
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4941</i>								
Männlich	50/83 (60,2%)	3,65 [2,73; 5,32]	28/33 (84,8%)	0,49 [0,30; 1,22]	0,27 [0,10; 0,77] p=0,0112	0,71 [0,57; 0,89] p=0,0030	-24,60% [-40,70%; -8,50%] p=0,0028	0,37 [0,23; 0,60] p<0,0001
Weiblich	26/37 (70,3%)	2,63 [1,18; 3,48]	10/11 (90,9%)	1,38 [0,10; 1,71]	0,24 [0,03; 2,08] p=0,1696	0,77 [0,58; 1,02] p=0,0723	-20,60% [-43,10%; 1,80%] p=0,0720	0,47 [0,22; 0,99] p=0,0466
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,1890</i>								
CPS ≥ 10	4/7 (57,1%)	2,83 [1,12; 5,22]	4/4 (100,0%)	0,39 [0,07; 1,54]	NA [NA; NA] NA	0,57 [0,30; 1,08] p=0,0873	-42,90% [-79,50%; -6,20%] p=0,0219	0,07 [0,01; 0,63] p=0,0177

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
CPS < 10	52/77 (67,5%)	2,79 [2,30; 3,98]	25/29 (86,2%)	0,69 [0,30; 1,38]	0,33 [0,10; 1,06] p=0,0557	0,78 [0,63; 0,97] p=0,0244	-18,70% [-35,00%; -2,30%] p=0,0251	0,41 [0,25; 0,67] p=0,0003
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,2232								
0-1	68/110 (61,8%)	3,35 [2,43; 4,47]	35/41 (85,4%)	0,69 [0,39; 1,71]	0,28 [0,11; 0,72] p=0,0059	0,72 [0,60; 0,88] p=0,0011	-23,50% [-37,70%; -9,40%] p=0,0011	0,42 [0,28; 0,63] p<0,0001
2	8/10 (80,0%)	3,42 [0,33; 4,93]	3/3 (100,0%)	0,16 [0,03; 1,22]	NA [NA; NA] NA	0,80 [0,59; 1,09] p=0,1582	-20,00% [-44,80%; 4,80%] p=0,1138	0,10 [0,02; 0,62] p=0,0133
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5946								
Asiatisch	21/33 (63,6%)	3,35 [1,28; 16,00]	4/5 (80,0%)	1,94 [0,69; NA]	0,44 [0,04; 4,38] p=0,4782	0,80 [0,48; 1,32] p=0,3778	-16,40% [-55,10%; 22,30%] p=0,4074	0,67 [0,23; 1,98] p=0,4719
Weiß	46/73 (63,0%)	2,99 [2,63; 4,47]	21/24 (87,5%)	0,57 [0,30; 1,54]	0,24 [0,07; 0,89] p=0,0251	0,72 [0,57; 0,91] p=0,0055	-24,50% [-41,70%; -7,20%] p=0,0054	0,38 [0,23; 0,65] p=0,0003
Andere	9/14 (64,3%)	3,15 [0,59; NA]	13/15 (86,7%)	0,49 [0,07; 1,71]	0,28 [0,04; 1,76] p=0,1667	0,74 [0,48; 1,15] p=0,1813	-22,40% [-52,80%; 8,00%] p=0,1494	0,40 [0,17; 0,94] p=0,0368
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,7687								
< 10 g/dL	14/21 (66,7%)	2,40 [0,49; NA]	6/7 (85,7%)	0,49 [0,03; 1,71]	0,33 [0,03; 3,33] p=0,3428	0,78 [0,51; 1,19] p=0,2494	-19,00% [-51,90%; 13,80%] p=0,2556	0,52 [0,20; 1,36] p=0,1826
≥ 10 g/dL	62/99 (62,6%)	3,42 [2,73; 4,73]	32/37 (86,5%)	0,69 [0,33; 1,54]	0,26 [0,09; 0,73] p=0,0076	0,72 [0,59; 0,88] p=0,0014	-23,90% [-38,40%; -9,30%] p=0,0013	0,38 [0,25; 0,59] p<0,0001

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9554								
Ja	55/89 (61,8%)	3,42 [2,73; 4,47]	33/38 (86,8%)	0,69 [0,39; 1,38]	0,24 [0,09; 0,69] p=0,0053	0,71 [0,58; 0,87] p=0,0011	-25,00% [-39,80%; -10,30%] p=0,0009	0,40 [0,26; 0,61] p<0,0001
Nein	21/31 (67,7%)	2,66 [1,87; 5,65]	5/6 (83,3%)	0,89 [0,07; NA]	0,42 [0,04; 4,09] p=0,4506	0,81 [0,53; 1,25] p=0,3479	-15,60% [-49,70%; 18,50%] p=0,3696	0,38 [0,14; 1,05] p=0,0616
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,5580								
Ja	20/30 (66,7%)	2,63 [1,25; 3,48]	17/19 (89,5%)	0,49 [0,13; 1,18]	0,23 [0,04; 1,23] p=0,0734	0,74 [0,55; 1,00] p=0,0516	-22,80% [-44,60%; -1,00%] p=0,0403	0,34 [0,17; 0,66] p=0,0015
Nein	56/90 (62,2%)	3,65 [2,73; 5,22]	21/25 (84,0%)	1,38 [0,49; 3,06]	0,31 [0,10; 0,99] p=0,0414	0,74 [0,59; 0,94] p=0,0123	-21,80% [-39,30%; -4,30%] p=0,0148	0,46 [0,28; 0,77] p=0,0030
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,3759								
Ja	36/61 (59,0%)	3,42 [2,73; 5,55]	19/23 (82,6%)	1,22 [0,49; 2,79]	0,30 [0,09; 1,00] p=0,0438	0,71 [0,54; 0,95] p=0,0189	-23,60% [-43,40%; -3,80%] p=0,0196	0,46 [0,26; 0,80] p=0,0064
Nein	40/59 (67,8%)	2,76 [2,10; 4,43]	19/21 (90,5%)	0,49 [0,16; 1,18]	0,22 [0,05; 1,05] p=0,0438	0,75 [0,60; 0,94] p=0,0116	-22,70% [-40,00%; -5,40%] p=0,0102	0,34 [0,19; 0,58] p=0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,7890								
Ja	15/25 (60,0%)	3,53 [0,95; NA]	15/17 (88,2%)	0,49 [0,30; 2,79]	0,20 [0,04; 1,07] p=0,0495	0,68 [0,47; 0,98] p=0,0379	-28,20% [-52,80%; -3,70%] p=0,0243	0,38 [0,18; 0,80] p=0,0099

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	61/95 (64,2%)	2,99 [2,63; 4,73]	23/27 (85,2%)	0,69 [0,23; 1,71]	0,31 [0,10; 0,98] p=0,0386	0,75 [0,61; 0,94] p=0,0108	-21,00% [-37,50%; -4,50%] p=0,0128	0,41 [0,26; 0,67] p=0,0004
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,1149								
Obere Harnwege	28/38 (73,7%)	2,73 [1,18; 4,93]	11/14 (78,6%)	1,38 [0,30; 4,17]	0,76 [0,18; 3,31] p=0,7207	0,94 [0,67; 1,31] p=0,7055	-4,90% [-30,50%; 20,80%] p=0,7088	0,63 [0,31; 1,28] p=0,1988
Untere Harnwege	48/82 (58,5%)	3,65 [2,66; 4,73]	27/30 (90,0%)	0,57 [0,26; 1,22]	0,16 [0,04; 0,56] p=0,0018	0,65 [0,52; 0,81] p=0,0001	-31,50% [-46,60%; -16,30%] p<0,0001	0,32 [0,20; 0,52] p<0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,4571								
Translokation	13/21 (61,9%)	3,35 [2,10; NA]	6/7 (85,7%)	1,71 [0,16; 4,60]	0,27 [0,03; 2,68] p=0,2513	0,72 [0,46; 1,14] p=0,1579	-23,80% [-57,00%; 9,40%] p=0,1600	0,57 [0,22; 1,51] p=0,2596
Mutation	61/96 (63,5%)	3,42 [2,43; 4,73]	32/37 (86,5%)	0,66 [0,33; 1,22]	0,27 [0,10; 0,76] p=0,0100	0,73 [0,60; 0,90] p=0,0023	-22,90% [-37,60%; -8,30%] p=0,0021	0,37 [0,24; 0,57] p<0,0001
<p>a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)</p>								

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

Tabelle 4-28 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtraten* – *Schwerwiegende UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	48/120 (40,0%)	13,40 [6,08; 20,57]	28/44 (63,6%)	1,54 [0,69; 4,60]	0,33 [0,15; 0,70] p=0,0034	0,58 [0,42; 0,81] p=0,0014	-27,00% [-44,00%; -10,00%] p=0,0018	0,31 [0,18; 0,53] p<0,0001
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,5202								
< 65 Jahre	19/49 (38,8%)	11,50 [5,65; NA]	7/10 (70,0%)	1,41 [0,13; NA]	0,27 [0,06; 1,18] p=0,0723	0,55 [0,32; 0,95] p=0,0311	-31,20% [-62,70%; 0,30%] p=0,0521	0,28 [0,11; 0,67] p=0,0044
> 65 Jahre	29/71 (40,8%)	13,40 [4,43; NA]	21/34 (61,8%)	1,54 [0,69; 5,82]	0,43 [0,18; 0,99] p=0,0456	0,66 [0,45; 0,97] p=0,0353	-20,90% [-40,90%; -1,00%] p=0,0397	0,43 [0,25; 0,77] p=0,0040
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2454								
Männlich	33/83 (39,8%)	14,13 [5,65; NA]	19/33 (57,6%)	2,04 [0,49; NA]	0,49 [0,21; 1,10] p=0,0830	0,69 [0,47; 1,02] p=0,0661	-17,80% [-37,70%; 2,10%] p=0,0790	0,45 [0,25; 0,79] p=0,0058
Weiblich	15/37 (40,5%)	11,50 [5,85; 20,57]	9/11 (81,8%)	1,38 [0,23; 1,71]	0,15 [0,03; 0,80] p=0,0174	0,49 [0,31; 0,80] p=0,0041	-41,30% [-69,00%; -13,50%] p=0,0035	0,18 [0,07; 0,43] p=0,0001
Schwerwiegende UE, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,7659								
CPS ≥ 10	3/7 (42,9%)	5,22 [1,12; NA]	3/4 (75,0%)	1,30 [0,20; NA]	0,25 [0,02; 3,77] p=0,3261	0,57 [0,20; 1,59] p=0,2849	-32,10% [-88,20%; 23,90%] p=0,2612	0,13 [0,01; 1,31] p=0,0839
CPS < 10	32/77 (41,6%)	13,40 [6,08; 20,57]	19/29 (65,5%)	1,25 [0,39; 5,82]	0,37 [0,15; 0,91] p=0,0285	0,63 [0,44; 0,92] p=0,0171	-24,00% [-44,50%; -3,50%] p=0,0220	0,38 [0,22; 0,68] p=0,0011

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwerwiegende UE, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,5198								
0-1	41/110 (37,3%)	14,13 [6,60; NA]	26/41 (63,4%)	1,71 [0,99; 5,82]	0,34 [0,16; 0,72] p=0,0042	0,59 [0,42; 0,82] p=0,0019	-26,10% [-43,40%; -8,80%] p=0,0030	0,37 [0,23; 0,61] p<0,0001
2	7/10 (70,0%)	4,93 [0,43; 13,40]	2/3 (66,7%)	0,16 [0,03; NA]	1,17 [0,07; 18,35] p=0,9161	1,05 [0,43; 2,58] p=0,9151	3,30% [-57,10%; 63,80%] p=0,9139	0,09 [0,01; 1,03] p=0,0525
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0544								
Asiatisch	13/33 (39,4%)	16,00 [4,93; NA]	2/5 (40,0%)	NA [0,69; NA]	0,97 [0,14; 6,66] p=0,9797	0,98 [0,31; 3,12] p=0,9793	-0,60% [-46,70%; 45,50%] p=0,9794	0,63 [0,14; 2,87] p=0,5518
Weiß	30/73 (41,1%)	11,50 [4,47; 14,13]	13/24 (54,2%)	4,60 [0,69; NA]	0,59 [0,23; 1,49] p=0,2660	0,76 [0,48; 1,20] p=0,2385	-13,10% [-36,00%; 9,80%] p=0,2634	0,55 [0,28; 1,05] p=0,0713
Andere	5/14 (35,7%)	NA [0,59; NA]	13/15 (86,7%)	0,99 [0,20; 1,71]	0,09 [0,01; 0,54] p=0,0055	0,41 [0,20; 0,85] p=0,0173	-51,00% [-81,40%; -20,50%] p=0,0010	0,18 [0,06; 0,56] p=0,0032
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,5994								
< 10 g/dL	11/21 (52,4%)	4,93 [2,10; NA]	4/7 (57,1%)	1,71 [0,03; NA]	0,82 [0,15; 4,63] p=0,8299	0,92 [0,43; 1,96] p=0,8225	-4,80% [-47,20%; 37,70%] p=0,8259	0,50 [0,15; 1,60] p=0,2427
≥ 10 g/dL	37/99 (37,4%)	14,13 [6,47; NA]	24/37 (64,9%)	1,54 [0,69; 5,82]	0,32 [0,15; 0,71] p=0,0043	0,58 [0,41; 0,82] p=0,0019	-27,50% [-45,60%; -9,40%] p=0,0029	0,35 [0,21; 0,58] p<0,0001
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,3049								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Ja	33/89 (37,1%)	14,13 [6,08; NA]	23/38 (60,5%)	1,71 [0,99; NA]	0,38 [0,18; 0,84] p=0,0152	0,61 [0,42; 0,89] p=0,0100	-23,40% [-41,90%; -4,90%] p=0,0130	0,39 [0,23; 0,68] p=0,0007
Nein	15/31 (48,4%)	6,60 [2,63; NA]	5/6 (83,3%)	0,89 [0,16; NA]	0,19 [0,02; 1,80] p=0,1209	0,58 [0,35; 0,97] p=0,0367	-34,90% [-69,60%; -0,30%] p=0,0479	0,20 [0,07; 0,60] p=0,0036
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,2457								
Ja	11/30 (36,7%)	6,90 [4,93; 11,50]	13/19 (68,4%)	0,99 [0,30; 4,60]	0,27 [0,08; 0,91] p=0,0320	0,54 [0,31; 0,94] p=0,0292	-31,80% [-58,90%; -4,70%] p=0,0216	0,24 [0,10; 0,56] p=0,0009
Nein	37/90 (41,1%)	14,13 [5,65; NA]	15/25 (60,0%)	2,04 [1,05; NA]	0,47 [0,19; 1,15] p=0,0946	0,69 [0,46; 1,03] p=0,0669	-18,90% [-40,60%; 2,80%] p=0,0884	0,47 [0,26; 0,87] p=0,0156
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,9191								
Ja	21/61 (34,4%)	16,00 [14,13; NA]	14/23 (60,9%)	2,04 [1,05; NA]	0,34 [0,13; 0,91] p=0,0293	0,57 [0,35; 0,91] p=0,0191	-26,40% [-49,70%; -3,20%] p=0,0257	0,38 [0,19; 0,76] p=0,0059
Nein	27/59 (45,8%)	6,60 [4,93; 13,40]	14/21 (66,7%)	1,18 [0,23; NA]	0,42 [0,15; 1,20] p=0,1019	0,69 [0,46; 1,03] p=0,0725	-20,90% [-44,70%; 2,90%] p=0,0856	0,37 [0,19; 0,71] p=0,0030
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,6439								
Ja	11/25 (44,0%)	5,85 [4,17; 11,50]	11/17 (64,7%)	1,38 [0,39; NA]	0,43 [0,12; 1,53] p=0,1926	0,68 [0,39; 1,20] p=0,1807	-20,70% [-50,60%; 9,20%] p=0,1748	0,45 [0,19; 1,06] p=0,0682
Nein	37/95 (38,9%)	14,13 [6,47; NA]	17/27 (63,0%)	1,54 [0,33; NA]	0,38 [0,15; 0,91] p=0,0273	0,62 [0,42; 0,91] p=0,0141	-24,00% [-44,70%; -3,30%] p=0,0229	0,36 [0,20; 0,65] p=0,0007

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schwerwiegende UE, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,1245								
Obere Harnwege	13/38 (34,2%)	20,57 [11,50; NA]	10/14 (71,4%)	1,94 [0,49; 5,82]	0,21 [0,06; 0,79] p=0,0176	0,48 [0,28; 0,83] p=0,0089	-37,20% [-65,30%; -9,20%] p=0,0093	0,20 [0,08; 0,48] p=0,0004
Untere Harnwege	35/82 (42,7%)	6,60 [4,47; NA]	18/30 (60,0%)	1,40 [0,39; NA]	0,50 [0,21; 1,16] p=0,1056	0,71 [0,48; 1,05] p=0,0830	-17,30% [-37,90%; 3,20%] p=0,0985	0,48 [0,27; 0,84] p=0,0107
Schwerwiegende UE, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,5705								
Translokation	7/21 (33,3%)	20,57 [4,47; NA]	5/7 (71,4%)	1,71 [0,16; NA]	0,20 [0,03; 1,30] p=0,0833	0,47 [0,22; 1,00] p=0,0509	-38,10% [-77,20%; 1,00%] p=0,0560	0,27 [0,08; 0,89] p=0,0313
Mutation	40/96 (41,7%)	13,40 [5,85; 16,00]	23/37 (62,2%)	1,54 [0,69; 5,82]	0,43 [0,20; 0,95] p=0,0346	0,67 [0,47; 0,95] p=0,0232	-20,50% [-39,00%; -2,00%] p=0,0297	0,39 [0,23; 0,66] p=0,0004
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

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

Tabelle 4-29 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtraten – UE, die zum Therapieabbruch führen*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	17/120 (14,2%)	NA [NA; NA]	9/44 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,27; 1,77] p=0,4424	0,75 [0,38; 1,51] p=0,4239	-5,20% [-19,00%; 8,60%] p=0,4587	0,52 [0,22; 1,24] p=0,1382
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,7015</i>								
< 65 Jahre	5/49 (10,2%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [2,23; NA]	1,02 [0,11; 9,84] p=0,9846	1,02 [0,13; 7,82] p=0,9845	0,20% [-20,20%; 20,60%] p=0,9844	0,70 [0,08; 6,09] p=0,7501
< 65 Jahre	12/71 (16,9%)	NA [NA; NA]	8/34 (23,5%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,24; 1,81] p=0,4206	0,72 [0,32; 1,59] p=0,4151	-6,60% [-23,30%; 10,10%] p=0,4370	0,52 [0,21; 1,28] p=0,1578
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2866</i>								
Männlich	12/83 (14,5%)	NA [NA; NA]	8/33 (24,2%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,19; 1,44] p=0,2101	0,60 [0,27; 1,32] p=0,2046	-9,80% [-26,20%; 6,70%] p=0,2441	0,39 [0,16; 0,97] p=0,0428
Weiblich	5/37 (13,5%)	NA [NA; NA]	1/11 (9,1%)	NA [1,05; NA]	1,56 [0,16; 14,99] p=0,7000	1,49 [0,19; 11,42] p=0,7031	4,40% [-15,80%; 24,70%] p=0,6686	1,30 [0,15; 11,15] p=0,8101
<i>UE, die zum Therapieabbruch führen, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,6740</i>								
CPS ≥ 10	2/7 (28,6%)	NA [2,60; NA]	1/4 (25,0%)	NA [1,05; NA]	1,20 [0,07; 19,63] p=0,9029	1,14 [0,14; 8,99] p=0,8990	3,60% [-50,50%; 57,60%] p=0,8969	0,97 [0,09; 10,80] p=0,9829

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
CPS < 10	12/77 (15,6%)	NA [NA; NA]	5/29 (17,2%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,28; 2,78] p=0,8366	0,90 [0,35; 2,34] p=0,8352	-1,70% [-17,60%; 14,30%] p=0,8387	0,67 [0,24; 1,92] p=0,4583
UE, die zum Therapieabbruch führen, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,4247								
0-1	15/110 (13,6%)	NA [NA; NA]	8/41 (19,5%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,25; 1,68] p=0,3731	0,70 [0,32; 1,52] p=0,3676	-5,90% [-19,60%; 7,80%] p=0,4013	0,52 [0,22; 1,22] p=0,1317
2	2/10 (20,0%)	NA [3,02; NA]	1/3 (33,3%)	NA [0,82; NA]	0,50 [0,03; 8,71] p=0,6442	0,60 [0,08; 4,54] p=0,6209	-13,30% [-72,20%; 45,50%] p=0,6568	NA [NA; NA] p=0,9973
UE, die zum Therapieabbruch führen, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2665								
Asiatisch	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	1/5 (20,0%)	NA [2,14; NA]	0,26 [0,02; 3,53] p=0,2878	0,30 [0,03; 2,76] p=0,2893	-13,90% [-49,90%; 22,10%] p=0,4478	0,14 [0,01; 1,61] p=0,1153
Weiß	15/73 (20,5%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,85 [0,60; 13,47] p=0,1744	2,47 [0,61; 10,01] p=0,2069	12,20% [-2,20%; 26,60%] p=0,0971	2,01 [0,46; 8,81] p=0,3530
Andere	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/15 (40,0%)	NA [0,36; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-40,00% [-64,80%; -15,20%] p=0,0016	NA [NA; NA] p=0,9960
UE, die zum Therapieabbruch führen, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,4936								
< 10 g/dL	4/21 (19,0%)	NA [7,39; NA]	1/7 (14,3%)	NA [0,82; NA]	1,41 [0,13; 15,27] p=0,7797	1,33 [0,18; 10,03] p=0,7799	4,80% [-26,10%; 35,60%] p=0,7625	0,99 [0,11; 9,00] p=0,9933
≥ 10 g/dL	13/99 (13,1%)	NA [NA; NA]	8/37 (21,6%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,21; 1,45] p=0,2244	0,61 [0,27; 1,35] p=0,2193	-8,50% [-23,30%; 6,30%] p=0,2621	0,43 [0,18; 1,05] p=0,0649

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE, die zum Therapieabbruch führen, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,4715								
Ja	13/89 (14,6%)	NA [NA; NA]	7/38 (18,4%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,28; 2,08] p=0,5904	0,79 [0,34; 1,83] p=0,5868	-3,80% [-18,20%; 10,50%] p=0,6022	0,57 [0,23; 1,44] p=0,2377
Nein	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	2/6 (33,3%)	NA [0,53; NA]	0,30 [0,04; 2,18] p=0,2203	0,39 [0,09; 1,66] p=0,2011	-20,40% [-60,00%; 19,10%] p=0,3110	0,26 [0,05; 1,44] p=0,1238
UE, die zum Therapieabbruch führen, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,1346								
Ja	3/30 (10,0%)	NA [7,39; NA]	5/19 (26,3%)	NA [2,23; NA]	0,31 [0,07; 1,50] p=0,1362	0,38 [0,10; 1,41] p=0,1480	-16,30% [-38,80%; 6,20%] p=0,1557	0,17 [0,03; 0,91] p=0,0380
Nein	14/90 (15,6%)	NA [NA; NA]	4/25 (16,0%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,29; 3,25] p=0,9570	0,97 [0,35; 2,69] p=0,9568	-0,40% [-16,60%; 15,80%] p=0,9571	0,81 [0,27; 2,48] p=0,7170
UE, die zum Therapieabbruch führen, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,9736								
Ja	7/61 (11,5%)	NA [NA; NA]	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,16; 2,34] p=0,4762	0,66 [0,21; 2,04] p=0,4712	-5,90% [-23,30%; 11,50%] p=0,5060	0,48 [0,14; 1,66] p=0,2451
Nein	10/59 (16,9%)	NA [NA; NA]	5/21 (23,8%)	NA [2,23; NA]	0,65 [0,19; 2,20] p=0,4918	0,71 [0,28; 1,84] p=0,4836	-6,90% [-27,40%; 13,70%] p=0,5135	0,48 [0,16; 1,41] p=0,1808
UE, die zum Therapieabbruch führen, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,9257								
Ja	5/25 (20,0%)	NA [7,39; NA]	4/17 (23,5%)	NA [1,05; NA]	0,81 [0,18; 3,60] p=0,7869	0,85 [0,27; 2,71] p=0,7839	-3,50% [-29,10%; 22,00%] p=0,7865	0,58 [0,16; 2,20] p=0,4267

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	12/95 (12,6%)	NA [NA; NA]	5/27 (18,5%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,20; 2,00] p=0,4376	0,68 [0,26; 1,77] p=0,4307	-5,90% [-22,00%; 10,20%] p=0,4737	0,51 [0,18; 1,46] p=0,2089
UE, die zum Therapieabbruch führen, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,0744								
Obere Harnwege	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	4/14 (28,6%)	NA [1,05; NA]	0,21 [0,04; 1,12] p=0,0550	0,28 [0,07; 1,08] p=0,0649	-20,70% [-45,80%; 4,50%] p=0,1074	0,17 [0,04; 0,77] p=0,0218
Untere Harnwege	14/82 (17,1%)	NA [NA; NA]	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,34; 3,15] p=0,9597	1,02 [0,40; 2,60] p=0,9596	0,40% [-15,20%; 16,00%] p=0,9593	0,81 [0,29; 2,24] p=0,6786
UE, die zum Therapieabbruch führen, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,5525								
Translokation	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	1/7 (14,3%)	NA [0,33; NA]	0,30 [0,02; 5,55] p=0,4054	0,33 [0,02; 4,66] p=0,4141	-9,50% [-37,00%; 18,00%] p=0,4969	0,25 [0,01; 4,14] p=0,3344
Mutation	16/96 (16,7%)	NA [NA; NA]	8/37 (21,6%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,28; 1,87] p=0,5071	0,77 [0,36; 1,65] p=0,5016	-5,00% [-20,20%; 10,30%] p=0,5233	0,55 [0,23; 1,28] p=0,1641
<p>a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)</p>								

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

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOC – RCTJegliche UETabelle 4-30 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Jegliche UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	103/120 (85,8%)	0,53 [0,49; 0,72]	18/44 (40,9%)	NA [0,76; NA]	9,08 [3,92; 21,03] p<0,0001	2,15 [1,48; 3,14] p<0,0001	46,40% [30,20%; 62,60%] p<0,0001	2,65 [1,58; 4,45] p=0,0002
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9846								
0-1	96/110 (87,3%)	0,51 [0,49; 0,72]	18/41 (43,9%)	NA [0,72; NA]	8,76 [3,81; 20,17] p<0,0001	1,99 [1,40; 2,83] p=0,0001	43,40% [27,00%; 59,80%] p<0,0001	2,52 [1,51; 4,19] p=0,0004
2	7/10 (70,0%)	1,17 [0,39; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	70,00% [41,60%; 98,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,3584								
≥ 10 g/dL	88/99 (88,9%)	0,53 [0,49; 0,72]	17/37 (45,9%)	NA [0,72; NA]	9,41 [3,83; 23,16] p<0,0001	1,94 [1,35; 2,76] p=0,0003	42,90% [25,70%; 60,20%] p<0,0001	2,43 [1,44; 4,10] p=0,0009
< 10 g/dL	15/21 (71,4%)	0,72 [0,49; 1,91]	1/7 (14,3%)	NA [0,10; NA]	15,00 [1,48; 152,49] p=0,0094	5,00 [0,80; 31,31] p=0,0855	57,10% [24,80%; 89,50%] p=0,0005	5,83 [0,77; 44,32] p=0,0882
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,5264								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	80/95 (84,2%)	0,56 [0,49; 0,72]	11/27 (40,7%)	NA [0,43; NA]	7,76 [3,02; 19,96] p<0,0001	2,07 [1,30; 3,29] p=0,0021	43,50% [23,50%; 63,40%] p<0,0001	2,39 [1,27; 4,51] p=0,0070
Ja	23/25 (92,0%)	0,49 [0,46; 0,76]	7/17 (41,2%)	NA [0,59; NA]	16,43 [2,89; 93,41] p=0,0004	2,23 [1,25; 3,99] p=0,0066	50,80% [25,10%; 76,50%] p=0,0001	3,21 [1,37; 7,56] p=0,0074
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,6907								
Mutation	83/96 (86,5%)	0,54 [0,49; 0,72]	16/37 (43,2%)	NA [0,76; NA]	8,38 [3,50; 20,09] p<0,0001	2,00 [1,37; 2,92] p=0,0003	43,20% [25,80%; 60,60%] p<0,0001	2,50 [1,46; 4,30] p=0,0009
Translokation	17/21 (81,0%)	0,49 [0,46; 1,25]	2/7 (28,6%)	NA [0,36; NA]	10,63 [1,48; 76,08] p=0,0116	2,83 [0,86; 9,31] p=0,0862	52,40% [14,90%; 89,80%] p=0,0061	3,20 [0,74; 13,89] p=0,1205
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,7203								
Nein	77/90 (85,6%)	0,54 [0,49; 0,72]	10/25 (40,0%)	NA [0,99; NA]	8,88 [3,29; 23,98] p<0,0001	2,14 [1,31; 3,48] p=0,0022	45,60% [25,00%; 66,10%] p<0,0001	2,92 [1,50; 5,67] p=0,0016
Ja	26/30 (86,7%)	0,49 [0,49; 0,95]	8/19 (42,1%)	NA [0,23; NA]	8,94 [2,22; 35,95] p=0,0011	2,06 [1,19; 3,55] p=0,0095	44,60% [19,20%; 69,90%] p=0,0006	2,34 [1,05; 5,22] p=0,0371
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,8824								
Ja	78/89 (87,6%)	0,53 [0,49; 0,72]	16/38 (42,1%)	NA [0,76; NA]	9,75 [3,96; 24,02] p<0,0001	2,08 [1,42; 3,05] p=0,0002	45,50% [28,40%; 62,70%] p<0,0001	2,65 [1,54; 4,56] p=0,0004
Nein	25/31 (80,6%)	0,69 [0,49; 0,79]	2/6 (33,3%)	NA [0,10; NA]	8,33 [1,23; 56,67] p=0,0185	2,42 [0,77; 7,60] p=0,1303	47,30% [7,10%; 87,50%] p=0,0211	2,95 [0,70; 12,48] p=0,1422

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8476								
Männlich	72/83 (86,7%)	0,56 [0,49; 0,76]	13/33 (39,4%)	NA [0,76; NA]	10,07 [3,92; 25,87] p<0,0001	2,20 [1,43; 3,39] p=0,0003	47,40% [29,20%; 65,60%] p<0,0001	2,70 [1,49; 4,88] p=0,0010
Weiblich	31/37 (83,8%)	0,49 [0,49; 0,72]	5/11 (45,5%)	NA [0,07; NA]	6,20 [1,42; 27,07] p=0,0108	1,84 [0,95; 3,58] p=0,0705	38,30% [6,60%; 70,10%] p=0,0179	2,12 [0,81; 5,52] p=0,1232
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,4876								
Untere Harnwege	70/82 (85,4%)	0,51 [0,49; 0,76]	13/30 (43,3%)	NA [0,46; NA]	7,63 [2,96; 19,66] p<0,0001	1,97 [1,30; 3,00] p=0,0015	42,00% [22,70%; 61,30%] p<0,0001	2,29 [1,26; 4,16] p=0,0065
Obere Harnwege	33/38 (86,8%)	0,57 [0,49; 0,72]	5/14 (35,7%)	NA [0,59; NA]	11,88 [2,81; 50,25] p=0,0003	2,43 [1,19; 4,96] p=0,0147	51,10% [23,80%; 78,40%] p=0,0002	3,42 [1,33; 8,81] p=0,0108
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,3696								
CPS < 10	70/77 (90,9%)	0,53 [0,49; 0,72]	11/29 (37,9%)	NA [0,72; NA]	16,36 [5,56; 48,18] p<0,0001	2,40 [1,50; 3,84] p=0,0003	53,00% [34,20%; 71,80%] p<0,0001	3,18 [1,67; 6,05] p=0,0004
CPS ≥ 10	4/7 (57,1%)	0,53 [0,10; NA]	2/4 (50,0%)	NA [0,10; NA]	1,33 [0,11; 15,70] p=0,8273	1,14 [0,35; 3,69] p=0,8232	7,10% [-54,10%; 68,30%] p=0,8190	1,27 [0,23; 7,01] p=0,7858
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,2047								
< 65 Jahre	61/71 (85,9%)	0,53 [0,49; 0,76]	13/34 (38,2%)	NA [0,99; NA]	9,85 [3,77; 25,79] p<0,0001	2,25 [1,45; 3,48] p=0,0003	47,70% [29,50%; 65,90%] p<0,0001	3,07 [1,68; 5,62] p=0,0003

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
< 65 Jahre	42/49 (85,7%)	0,56 [0,49; 0,72]	5/10 (50,0%)	NA [0,03; NA]	6,00 [1,37; 26,24] p=0,0112	1,71 [0,91; 3,22] p=0,0937	35,70% [3,20%; 68,20%] p=0,0313	1,50 [0,59; 3,81] p=0,3988
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,2287								
Weiß	61/73 (83,6%)	0,69 [0,49; 0,72]	8/24 (33,3%)	NA [0,46; NA]	10,17 [3,56; 29,07] p<0,0001	2,51 [1,41; 4,45] p=0,0017	50,20% [29,50%; 70,90%] p<0,0001	3,13 [1,49; 6,57] p=0,0026
Asiatisch	30/33 (90,9%)	0,49 [0,49; 0,72]	1/5 (20,0%)	NA [0,59; NA]	40,00 [3,31; 483,45] p=0,0002	4,54 [0,79; 26,32] p=0,0911	70,90% [34,50%; 100,00%] p=0,0001	7,80 [1,06; 57,41] p=0,0437
Andere	12/14 (85,7%)	0,51 [0,39; 0,76]	9/15 (60,0%)	1,05 [0,10; NA]	4,00 [0,65; 24,66] p=0,1282	1,43 [0,90; 2,27] p=0,1329	25,70% [-5,10%; 56,50%] p=0,1021	1,49 [0,62; 3,58] p=0,3728
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,4864								
Ja	54/61 (88,5%)	0,53 [0,49; 0,72]	11/23 (47,8%)	1,41 [0,46; NA]	8,42 [2,70; 26,19] p<0,0001	1,85 [1,20; 2,86] p=0,0057	40,70% [18,80%; 62,60%] p=0,0003	2,27 [1,18; 4,38] p=0,0138
Nein	49/59 (83,1%)	0,69 [0,49; 0,76]	7/21 (33,3%)	NA [0,59; NA]	9,80 [3,15; 30,46] p<0,0001	2,49 [1,35; 4,61] p=0,0037	49,70% [27,40%; 72,00%] p<0,0001	3,08 [1,39; 6,83] p=0,0056

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

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

Tabelle 4-31 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Jegliche UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	90/120 (75,0%)	1,74 [1,41; 2,10]	13/44 (29,5%)	NA [1,41; NA]	7,29 [3,15; 16,86] p<0,0001	2,26 [1,49; 3,44] p=0,0001	41,70% [25,30%; 58,00%] p<0,0001	2,22 [1,17; 4,21] p=0,0144
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9857								
0-1	84/110 (76,4%)	1,61 [1,31; 1,94]	13/41 (31,7%)	NA [1,41; NA]	6,96 [3,15; 15,35] p<0,0001	2,41 [1,52; 3,82] p=0,0002	44,70% [28,30%; 61,00%] p<0,0001	2,88 [1,58; 5,25] p=0,0006
2	6/10 (60,0%)	3,42 [1,48; 3,98]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	60,00% [29,60%; 90,40%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,5749								
≥ 10 g/dL	75/99 (75,8%)	1,74 [1,38; 2,14]	11/37 (29,7%)	NA [1,41; NA]	7,39 [3,18; 17,14] p<0,0001	2,55 [1,53; 4,23] p=0,0003	46,00% [29,10%; 63,00%] p<0,0001	3,11 [1,61; 5,97] p=0,0007
< 10 g/dL	15/21 (71,4%)	1,87 [0,95; 2,79]	2/7 (28,6%)	NA [0,46; NA]	6,25 [0,94; 41,52] p=0,0483	2,50 [0,75; 8,32] p=0,1352	42,90% [4,20%; 81,50%] p=0,0297	2,02 [0,46; 8,90] p=0,3538
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,6735								
Nein	71/95 (74,7%)	1,74 [1,41; 2,10]	9/27 (33,3%)	NA [1,28; NA]	5,92 [2,35; 14,91] p<0,0001	2,24 [1,30; 3,87] p=0,0038	41,40% [21,60%; 61,20%] p<0,0001	2,75 [1,34; 5,66] p=0,0058

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Ja	19/25 (76,0%)	1,94 [0,82; 2,79]	4/17 (23,5%)	NA [1,38; NA]	10,29 [2,42; 43,81] p=0,0009	3,23 [1,33; 7,83] p=0,0094	52,50% [26,30%; 78,70%] p<0,0001	3,49 [1,18; 10,33] p=0,0238
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,9834								
Mutation	72/96 (75,0%)	1,87 [1,48; 2,40]	11/37 (29,7%)	NA [1,41; NA]	7,09 [3,05; 16,47] p<0,0001	2,52 [1,52; 4,20] p=0,0004	45,30% [28,20%; 62,40%] p<0,0001	2,95 [1,54; 5,66] p=0,0011
Translokation	15/21 (71,4%)	1,41 [1,18; 2,20]	2/7 (28,6%)	NA [0,46; NA]	6,25 [0,94; 41,52] p=0,0483	2,50 [0,75; 8,32] p=0,1352	42,90% [4,20%; 81,50%] p=0,0297	1,63 [0,37; 7,19] p=0,5185
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,7495								
Nein	69/90 (76,7%)	1,74 [1,38; 2,10]	9/25 (36,0%)	NA [1,38; NA]	5,84 [2,25; 15,13] p=0,0001	2,13 [1,25; 3,64] p=0,0056	40,70% [19,90%; 61,40%] p=0,0001	2,69 [1,31; 5,49] p=0,0068
Ja	21/30 (70,0%)	1,87 [1,45; 2,92]	4/19 (21,1%)	NA [1,18; NA]	8,75 [2,27; 33,80] p=0,0009	3,33 [1,35; 8,19] p=0,0090	48,90% [24,40%; 73,50%] p<0,0001	3,07 [1,03; 9,18] p=0,0444
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,0402								
Ja	68/89 (76,4%)	1,71 [1,41; 2,04]	10/38 (26,3%)	NA [2,99; NA]	9,07 [3,79; 21,69] p<0,0001	2,90 [1,68; 5,00] p=0,0001	50,10% [33,50%; 66,60%] p<0,0001	3,62 [1,83; 7,17] p=0,0002
Nein	22/31 (71,0%)	1,91 [1,28; 3,98]	3/6 (50,0%)	1,41 [0,30; NA]	2,44 [0,41; 14,47] p=0,3219	1,42 [0,62; 3,26] p=0,4089	21,00% [-22,10%; 64,00%] p=0,3401	0,93 [0,27; 3,18] p=0,9127
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5088								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Männlich	63/83 (75,9%)	1,48 [1,25; 2,10]	9/33 (27,3%)	NA [1,41; NA]	8,40 [3,36; 21,00] p<0,0001	2,78 [1,57; 4,92] p=0,0004	48,60% [30,90%; 66,40%] p<0,0001	3,28 [1,60; 6,70] p=0,0011
Weiblich	27/37 (73,0%)	1,97 [1,48; 2,79]	4/11 (36,4%)	NA [0,53; NA]	4,72 [1,13; 19,68] p=0,0274	2,01 [0,90; 4,49] p=0,0903	36,60% [4,80%; 68,40%] p=0,0242	1,98 [0,67; 5,81] p=0,2150
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,0558								
Untere Harnwege	53/82 (64,6%)	2,14 [1,61; 3,25]	6/30 (20,0%)	NA [2,99; NA]	7,31 [2,68; 19,92] p<0,0001	3,23 [1,55; 6,73] p=0,0017	44,60% [27,00%; 62,30%] p<0,0001	4,26 [1,79; 10,11] p=0,0010
Obere Harnwege	37/38 (97,4%)	1,41 [1,15; 1,71]	7/14 (50,0%)	1,38 [0,53; NA]	37,00 [3,92; 349,51] p<0,0001	1,95 [1,15; 3,30] p=0,0131	47,40% [20,70%; 74,00%] p=0,0005	1,37 [0,60; 3,11] p=0,4529
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,8404								
CPS < 10	58/77 (75,3%)	1,84 [1,38; 2,20]	7/29 (24,1%)	NA [1,28; NA]	9,59 [3,54; 25,97] p<0,0001	3,12 [1,62; 6,02] p=0,0007	51,20% [32,90%; 69,50%] p<0,0001	3,81 [1,69; 8,60] p=0,0013
CPS ≥ 10	4/7 (57,1%)	1,84 [0,26; NA]	1/4 (25,0%)	NA [0,95; NA]	4,00 [0,27; 60,33] p=0,3261	2,29 [0,37; 14,03] p=0,3719	32,10% [-23,90%; 88,20%] p=0,2612	2,79 [0,31; 25,28] p=0,3602
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,4521								
< 65 Jahre	51/71 (71,8%)	1,87 [1,38; 2,79]	10/34 (29,4%)	NA [1,38; NA]	6,12 [2,49; 15,07] p<0,0001	2,44 [1,42; 4,19] p=0,0012	42,40% [23,90%; 61,00%] p<0,0001	2,32 [1,17; 4,59] p=0,0159
< 65 Jahre	39/49 (79,6%)	1,71 [1,31; 2,10]	3/10 (30,0%)	NA [0,46; NA]	9,10 [1,99; 41,63] p=0,0018	2,65 [1,02; 6,91] p=0,0458	49,60% [19,00%; 80,20%] p=0,0015	4,51 [1,34; 15,16] p=0,0148

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0028								
Weiß	51/73 (69,9%)	2,14 [1,41; 2,79]	5/24 (20,8%)	NA [2,99; NA]	8,81 [2,92; 26,59] p<0,0001	3,35 [1,51; 7,42] p=0,0028	49,00% [29,70%; 68,40%] p<0,0001	4,94 [1,90; 12,86] p=0,0011
Asiatisch	29/33 (87,9%)	1,31 [0,82; 1,71]	4/5 (80,0%)	0,53 [0,23; NA]	1,81 [0,16; 20,55] p=0,6318	1,10 [0,70; 1,73] p=0,6865	7,90% [-28,90%; 44,70%] p=0,6746	0,42 [0,14; 1,24] p=0,1175
Andere	10/14 (71,4%)	2,04 [0,95; 4,11]	4/15 (26,7%)	NA [1,38; NA]	6,88 [1,35; 35,06] p=0,0179	2,68 [1,09; 6,60] p=0,0323	44,80% [12,20%; 77,30%] p=0,0071	2,00 [0,62; 6,44] p=0,2455
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,2585								
Ja	46/61 (75,4%)	1,71 [1,31; 2,40]	6/23 (26,1%)	NA [1,41; NA]	8,69 [2,90; 26,05] p<0,0001	2,89 [1,43; 5,84] p=0,0031	49,30% [28,40%; 70,30%] p<0,0001	3,84 [1,62; 9,09] p=0,0022
Nein	44/59 (74,6%)	1,84 [1,31; 2,79]	7/21 (33,3%)	NA [1,18; NA]	5,87 [1,99; 17,28] p=0,0008	2,24 [1,20; 4,17] p=0,0113	41,20% [18,20%; 64,30%] p=0,0004	2,09 [0,92; 4,75] p=0,0778
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

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

Tabelle 4-32 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Augenerkrankungen – Jegliche UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Augenerkrankungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	64/120 (53,3%)	3,58 [2,10; 7,72]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	48,59 [6,33; 372,97] p<0,0001	25,28 [3,19; 200,44] p=0,0022	50,50% [39,60%; 61,40%] p<0,0001	24,12 [3,32; 175,35] p=0,0017
Augenerkrankungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9882								
0-1	60/110 (54,5%)	3,58 [2,10; 7,72]	1/41 (2,4%)	NA [NA; NA]	48,00 [6,37; 361,66] p<0,0001	22,36 [3,20; 156,16] p=0,0017	52,10% [41,70%; 62,50%] p<0,0001	24,76 [3,43; 178,58] p=0,0015
2	4/10 (40,0%)	NA [0,62; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00% [9,60%; 70,40%] p=0,0098	NA [NA; NA] NA
Augenerkrankungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,9879								
≥ 10 g/dL	54/99 (54,5%)	3,48 [2,04; 10,05]	1/37 (2,7%)	NA [NA; NA]	43,20 [5,70; 327,61] p<0,0001	20,18 [2,90; 140,67] p=0,0024	51,80% [40,70%; 63,00%] p<0,0001	22,16 [3,07; 160,20] p=0,0021
< 10 g/dL	10/21 (47,6%)	6,28 [2,10; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	47,60% [26,30%; 69,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Augenerkrankungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,9869								
Nein	49/95 (51,6%)	4,37 [2,10; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	27,70 [3,61; 212,45] p<0,0001	13,93 [2,02; 96,25] p=0,0076	47,90% [35,60%; 60,20%] p<0,0001	15,49 [2,14; 112,24] p=0,0067
Ja	15/25 (60,0%)	3,45 [1,74; 10,05]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	60,00% [40,80%; 79,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Augenerkrankungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,9870								
Mutation	51/96 (53,1%)	4,17 [2,10; 10,05]	1/37 (2,7%)	NA [NA; NA]	40,80 [5,37; 309,73] p<0,0001	19,66 [2,82; 137,11] p=0,0027	50,40% [39,20%; 61,70%] p<0,0001	20,65 [2,85; 149,39] p=0,0027
Translokation	13/21 (61,9%)	2,10 [1,68; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	61,90% [41,10%; 82,70%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Augenerkrankungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,9880								
Nein	51/90 (56,7%)	3,48 [2,10; 10,05]	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	31,39 [4,07; 242,18] p<0,0001	14,17 [2,06; 97,49] p=0,0071	52,70% [39,90%; 65,50%] p<0,0001	17,76 [2,45; 128,62] p=0,0044
Ja	13/30 (43,3%)	4,86 [2,07; NA]	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	43,30% [25,60%; 61,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Augenerkrankungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9877								
Ja	47/89 (52,8%)	4,17 [2,60; 10,05]	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	41,41 [5,44; 315,07] p<0,0001	20,07 [2,87; 140,20] p=0,0025	50,20% [38,60%; 61,70%] p<0,0001	20,66 [2,85; 149,78] p=0,0027
Nein	17/31 (54,8%)	2,04 [1,22; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	54,80% [37,30%; 72,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Augenerkrankungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9887								
Männlich	47/83 (56,6%)	3,29 [2,00; 10,05]	1/33 (3,0%)	NA [NA; NA]	41,78 [5,45; 320,38] p<0,0001	18,69 [2,69; 129,93] p=0,0031	53,60% [41,40%; 65,80%] p<0,0001	19,49 [2,69; 141,30] p=0,0033

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Weiblich	17/37 (45,9%)	6,28 [2,79; NA]	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	45,90% [29,90%; 62,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Augenerkrankungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,9882								
Untere Harnwege	43/82 (52,4%)	3,48 [2,10; 12,68]	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	31,97 [4,16; 245,91] p<0,0001	15,73 [2,27; 109,26] p=0,0053	49,10% [36,50%; 61,70%] p<0,0001	17,88 [2,46; 130,00] p=0,0044
Obere Harnwege	21/38 (55,3%)	6,28 [2,07; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	55,30% [39,50%; 71,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Augenerkrankungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9894								
CPS < 10	38/77 (49,4%)	4,86 [2,14; 12,68]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	27,28 [3,53; 210,67] p<0,0001	14,31 [2,06; 99,50] p=0,0072	45,90% [32,90%; 58,90%] p<0,0001	14,25 [1,96; 103,92] p=0,0088
CPS ≥ 10	3/7 (42,9%)	NA [0,69; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,90% [6,20%; 79,50%] p=0,0219	NA [NA; NA] NA
Augenerkrankungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,9866								
< 65 Jahre	39/71 (54,9%)	3,58 [2,10; 10,05]	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	54,90% [43,40%; 66,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
< 65 Jahre	25/49 (51,0%)	4,17 [1,87; NA]	1/10 (10,0%)	NA [3,94; NA]	9,38 [1,10; 79,73] p=0,0182	5,10 [0,78; 33,42] p=0,0892	41,00% [17,70%; 64,30%] p=0,0006	6,04 [0,82; 44,59] p=0,0779
Augenerkrankungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Weiß	33/73 (45,2%)	6,28 [2,79; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	18,98 [2,43; 148,06] p=0,0003	10,85 [1,57; 75,14] p=0,0158	41,00% [27,10%; 55,00%] p<0,0001	11,90 [1,63; 87,11] p=0,0148
Asiatisch	21/33 (63,6%)	3,48 [1,87; 10,05]	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	63,60% [47,20%; 80,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Andere	10/14 (71,4%)	1,40 [0,62; 2,46]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	71,40% [47,80%; 95,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Augenerkrankungen (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,9853								
Ja	35/61 (57,4%)	3,58 [2,10; 7,72]	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	29,61 [3,75; 234,06] p<0,0001	13,20 [1,92; 90,83] p=0,0088	53,00% [38,10%; 68,00%] p<0,0001	14,60 [2,00; 106,64] p=0,0082
Nein	29/59 (49,2%)	4,37 [2,04; NA]	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	49,20% [36,40%; 61,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

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

Tabelle 4-33 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliche UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	62/120 (51,7%)	7,59 [4,47; 9,72]	28/44 (63,6%)	2,07 [0,49; 3,48]	0,69 [0,33; 1,44] p=0,3236	0,86 [0,65; 1,14] p=0,2909	-9,10% [-26,60%; 8,40%] p=0,3085	0,48 [0,29; 0,78] p=0,0030
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,6350</i>								
0-1	58/110 (52,7%)	7,59 [4,89; 9,72]	27/41 (65,9%)	1,64 [0,49; 3,48]	0,58 [0,27; 1,22] p=0,1495	0,80 [0,60; 1,06] p=0,1232	-13,10% [-30,40%; 4,10%] p=0,1360	0,42 [0,26; 0,67] p=0,0003
2	4/10 (40,0%)	4,43 [0,49; NA]	1/3 (33,3%)	NA [0,82; NA]	1,33 [0,09; 20,11] p=0,8415	1,20 [0,20; 7,05] p=0,8401	6,70% [-54,70%; 68,00%] p=0,8314	0,56 [0,05; 6,28] p=0,6423
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,3746</i>								
≥ 10 g/dL	48/99 (48,5%)	8,21 [5,22; 17,28]	24/37 (64,9%)	2,07 [0,49; 3,48]	0,51 [0,23; 1,11] p=0,0897	0,75 [0,55; 1,02] p=0,0677	-16,40% [-34,60%; 1,90%] p=0,0788	0,37 [0,22; 0,62] p=0,0002
< 10 g/dL	14/21 (66,7%)	2,07 [0,85; 7,00]	4/7 (57,1%)	0,82 [0,07; NA]	1,50 [0,26; 8,64] p=0,6547	1,17 [0,57; 2,37] p=0,6701	9,50% [-32,30%; 51,40%] p=0,6555	0,74 [0,24; 2,30] p=0,6043
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,7417</i>								
Nein	49/95 (51,6%)	7,59 [3,88; 17,28]	17/27 (63,0%)	2,07 [0,49; 3,48]	0,63 [0,26; 1,51] p=0,2969	0,82 [0,58; 1,16] p=0,2624	-11,40% [-32,20%; 9,40%] p=0,2835	0,48 [0,28; 0,85] p=0,0124

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Ja	13/25 (52,0%)	6,14 [2,07; 18,23]	11/17 (64,7%)	2,66 [0,23; 5,82]	0,59 [0,17; 2,10] p=0,4197	0,80 [0,48; 1,34] p=0,4053	-12,70% [-42,70%; 17,30%] p=0,4064	0,32 [0,13; 0,78] p=0,0124
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,0647								
Mutation	47/96 (49,0%)	7,72 [4,89; 18,23]	26/37 (70,3%)	0,82 [0,46; 3,48]	0,41 [0,18; 0,91] p=0,0275	0,70 [0,52; 0,93] p=0,0155	-21,30% [-39,10%; -3,50%] p=0,0190	0,31 [0,19; 0,51] p<0,0001
Translokation	12/21 (57,1%)	7,59 [0,62; NA]	2/7 (28,6%)	NA [1,64; NA]	3,33 [0,52; 21,28] p=0,1985	2,00 [0,58; 6,83] p=0,2688	28,60% [-11,00%; 68,20%] p=0,1573	1,71 [0,37; 7,88] p=0,4893
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,7066								
Nein	45/90 (50,0%)	8,35 [4,47; 18,23]	16/25 (64,0%)	2,10 [0,43; 5,82]	0,56 [0,23; 1,41] p=0,2167	0,78 [0,55; 1,12] p=0,1781	-14,00% [-35,50%; 7,50%] p=0,2011	0,43 [0,24; 0,78] p=0,0054
Ja	17/30 (56,7%)	6,37 [1,45; 8,21]	12/19 (63,2%)	1,64 [0,49; 3,48]	0,76 [0,23; 2,48] p=0,6557	0,90 [0,56; 1,43] p=0,6473	-6,50% [-34,50%; 21,50%] p=0,6497	0,40 [0,17; 0,91] p=0,0294
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,5440								
Ja	48/89 (53,9%)	7,00 [3,88; 9,72]	25/38 (65,8%)	1,64 [0,49; 3,48]	0,61 [0,28; 1,34] p=0,2177	0,82 [0,61; 1,11] p=0,1928	-11,90% [-30,20%; 6,40%] p=0,2040	0,40 [0,24; 0,66] p=0,0005
Nein	14/31 (45,2%)	17,28 [1,81; NA]	3/6 (50,0%)	2,07 [0,23; NA]	0,82 [0,14; 4,74] p=0,8300	0,90 [0,37; 2,20] p=0,8225	-4,80% [-48,50%; 38,80%] p=0,8281	0,60 [0,17; 2,10] p=0,4215
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6298								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Männlich	41/83 (49,4%)	8,21 [4,89; 18,23]	20/33 (60,6%)	2,07 [0,49; 3,48]	0,64 [0,28; 1,44] p=0,2775	0,81 [0,57; 1,16] p=0,2533	-11,20% [-31,00%; 8,60%] p=0,2682	0,37 [0,21; 0,66] p=0,0008
Weiblich	21/37 (56,8%)	6,14 [1,81; NA]	8/11 (72,7%)	1,54 [0,07; 5,82]	0,49 [0,11; 2,16] p=0,3467	0,78 [0,49; 1,23] p=0,2890	-16,00% [-46,80%; 14,80%] p=0,3092	0,51 [0,22; 1,15] p=0,1048
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,1592								
Untere Harnwege	40/82 (48,8%)	7,59 [3,48; 9,72]	18/30 (60,0%)	2,07 [0,79; 3,55]	0,64 [0,27; 1,48] p=0,2948	0,81 [0,56; 1,17] p=0,2687	-11,20% [-31,80%; 9,40%] p=0,2858	0,52 [0,29; 0,92] p=0,0235
Obere Harnwege	22/38 (57,9%)	9,72 [4,89; 21,65]	10/14 (71,4%)	0,49 [0,23; 5,82]	0,55 [0,15; 2,07] p=0,3782	0,81 [0,53; 1,24] p=0,3362	-13,50% [-41,90%; 14,90%] p=0,3502	0,28 [0,12; 0,64] p=0,0025
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,1040								
CPS < 10	46/77 (59,7%)	6,14 [2,63; 8,21]	20/29 (69,0%)	1,54 [0,46; 3,48]	0,67 [0,27; 1,66] p=0,3846	0,87 [0,64; 1,18] p=0,3566	-9,20% [-29,30%; 10,90%] p=0,3680	0,43 [0,25; 0,75] p=0,0030
CPS ≥ 10	5/7 (71,4%)	0,62 [0,10; 5,22]	2/4 (50,0%)	NA [0,03; NA]	2,50 [0,19; 32,19] p=0,4980	1,43 [0,48; 4,23] p=0,5198	21,40% [-37,90%; 80,80%] p=0,4791	1,25 [0,24; 6,62] p=0,7886
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,2190								
< 65 Jahre	35/71 (49,3%)	7,59 [3,88; 21,65]	23/34 (67,6%)	0,81 [0,43; 3,48]	0,47 [0,20; 1,09] p=0,0782	0,73 [0,52; 1,01] p=0,0611	-18,40% [-37,90%; 1,20%] p=0,0659	0,36 [0,21; 0,63] p=0,0003

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
< 65 Jahre	27/49 (55,1%)	7,59 [2,63; 17,28]	5/10 (50,0%)	2,10 [0,16; NA]	1,23 [0,32; 4,79] p=0,7698	1,10 [0,56; 2,15] p=0,7760	5,10% [-28,90%; 39,10%] p=0,7685	0,66 [0,24; 1,79] p=0,4163
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4228								
Weiß	38/73 (52,1%)	6,37 [2,63; 9,72]	15/24 (62,5%)	2,10 [0,76; 3,55]	0,65 [0,25; 1,68] p=0,3750	0,83 [0,57; 1,22] p=0,3457	-10,40% [-33,00%; 12,10%] p=0,3630	0,56 [0,30; 1,02] p=0,0601
Asiatisch	13/33 (39,4%)	18,23 [8,21; NA]	3/5 (60,0%)	2,66 [0,07; 2,66]	0,43 [0,06; 2,96] p=0,3908	0,66 [0,29; 1,51] p=0,3213	-20,60% [-66,70%; 25,50%] p=0,3806	0,28 [0,07; 1,08] p=0,0639
Andere	11/14 (78,6%)	3,48 [0,53; 4,89]	10/15 (66,7%)	0,49 [0,07; NA]	1,83 [0,35; 9,72] p=0,4812	1,18 [0,75; 1,85] p=0,4746	11,90% [-20,20%; 44,00%] p=0,4674	0,57 [0,23; 1,41] p=0,2218
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,7346								
Ja	31/61 (50,8%)	7,59 [4,89; 18,23]	15/23 (65,2%)	2,10 [0,49; 5,82]	0,55 [0,20; 1,49] p=0,2399	0,78 [0,53; 1,15] p=0,2069	-14,40% [-37,60%; 8,80%] p=0,2230	0,36 [0,19; 0,71] p=0,0030
Nein	31/59 (52,5%)	6,14 [1,45; NA]	13/21 (61,9%)	1,54 [0,23; 3,48]	0,68 [0,25; 1,89] p=0,4618	0,85 [0,56; 1,28] p=0,4375	-9,40% [-33,70%; 15,00%] p=0,4514	0,47 [0,24; 0,91] p=0,0262

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

Tabelle 4-34 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Jegliche UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	36/120 (30,0%)	21,75 [7,39; NA]	27/44 (61,4%)	1,18 [0,49; 5,55]	0,24 [0,11; 0,53] p=0,0001	0,45 [0,30; 0,67] p<0,0001	-33,80% [-50,80%; -16,90%] p<0,0001	0,20 [0,12; 0,35] p<0,0001
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9844</i>								
0-1	34/110 (30,9%)	21,75 [7,39; NA]	27/41 (65,9%)	1,18 [0,46; 2,10]	0,23 [0,11; 0,50] p=0,0001	0,47 [0,33; 0,67] p<0,0001	-34,90% [-51,80%; -18,10%] p<0,0001	0,22 [0,13; 0,37] p<0,0001

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
2	2/10 (20,0%)	NA [0,69; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-4,80%; 44,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,0302								
≥ 10 g/dL	26/99 (26,3%)	21,75 [21,75; NA]	24/37 (64,9%)	0,72 [0,46; 1,84]	0,19 [0,09; 0,43] p<0,0001	0,41 [0,27; 0,61] p<0,0001	-38,60% [-56,30%; -20,90%] p<0,0001	0,17 [0,10; 0,31] p<0,0001
< 10 g/dL	10/21 (47,6%)	5,52 [1,28; NA]	3/7 (42,9%)	5,55 [0,59; 5,55]	1,21 [0,22; 6,80] p=0,8299	1,11 [0,42; 2,92] p=0,8307	4,80% [-37,70%; 47,20%] p=0,8259	0,78 [0,21; 2,91] p=0,7062
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,0271								
Nein	30/95 (31,6%)	NA [6,96; NA]	14/27 (51,9%)	2,10 [0,59; NA]	0,43 [0,18; 1,02] p=0,0539	0,61 [0,38; 0,97] p=0,0381	-20,30% [-41,30%; 0,80%] p=0,0589	0,35 [0,18; 0,66] p=0,0013
Ja	6/25 (24,0%)	21,75 [6,90; 21,75]	13/17 (76,5%)	0,49 [0,26; 1,28]	0,10 [0,02; 0,41] p=0,0009	0,31 [0,15; 0,66] p=0,0023	-52,50% [-78,70%; -26,30%] p<0,0001	0,09 [0,03; 0,30] p<0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,9976								
Mutation	30/96 (31,3%)	21,75 [7,39; NA]	23/37 (62,2%)	1,18 [0,49; 5,55]	0,28 [0,13; 0,61] p=0,0012	0,50 [0,34; 0,74] p=0,0005	-30,90% [-49,10%; -12,70%] p=0,0009	0,24 [0,13; 0,41] p<0,0001
Translokation	6/21 (28,6%)	NA [6,21; NA]	4/7 (57,1%)	1,28 [0,13; NA]	0,30 [0,05; 1,76] p=0,1797	0,50 [0,20; 1,27] p=0,1450	-28,60% [-70,00%; 12,90%] p=0,1766	0,20 [0,05; 0,79] p=0,0214
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,4924								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	27/90 (30,0%)	21,75 [7,69; NA]	15/25 (60,0%)	1,84 [0,49; NA]	0,29 [0,11; 0,72] p=0,0061	0,50 [0,32; 0,78] p=0,0025	-30,00% [-51,40%; -8,60%] p=0,0060	0,27 [0,14; 0,51] p<0,0001
Ja	9/30 (30,0%)	6,90 [4,86; NA]	12/19 (63,2%)	1,18 [0,30; NA]	0,25 [0,07; 0,84] p=0,0237	0,47 [0,25; 0,91] p=0,0238	-33,20% [-60,30%; -6,00%] p=0,0168	0,12 [0,04; 0,35] p=0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,0777								
Ja	25/89 (28,1%)	21,75 [7,39; NA]	25/38 (65,8%)	1,18 [0,46; 2,10]	0,20 [0,09; 0,46] p<0,0001	0,43 [0,28; 0,64] p<0,0001	-37,70% [-55,40%; -20,00%] p<0,0001	0,17 [0,09; 0,30] p<0,0001
Nein	11/31 (35,5%)	NA [3,48; NA]	2/6 (33,3%)	NA [0,23; NA]	1,10 [0,17; 7,00] p=0,9206	1,06 [0,31; 3,63] p=0,9205	2,20% [-39,20%; 43,50%] p=0,9187	0,81 [0,18; 3,69] p=0,7896
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5712								
Männlich	25/83 (30,1%)	21,75 [7,39; NA]	20/33 (60,6%)	0,72 [0,39; NA]	0,28 [0,12; 0,65] p=0,0025	0,50 [0,32; 0,76] p=0,0014	-30,50% [-49,90%; -11,10%] p=0,0020	0,21 [0,11; 0,39] p<0,0001
Weiblich	11/37 (29,7%)	NA [5,52; NA]	7/11 (63,6%)	1,84 [0,59; NA]	0,24 [0,06; 1,00] p=0,0436	0,47 [0,24; 0,91] p=0,0253	-33,90% [-65,90%; -1,90%] p=0,0379	0,27 [0,10; 0,71] p=0,0080
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,5845								
Untere Harnwege	24/82 (29,3%)	NA [7,39; NA]	18/30 (60,0%)	1,18 [0,39; NA]	0,28 [0,12; 0,66] p=0,0031	0,49 [0,31; 0,76] p=0,0016	-30,70% [-50,80%; -10,60%] p=0,0027	0,26 [0,14; 0,47] p<0,0001
Obere Harnwege	12/38 (31,6%)	21,75 [6,90; NA]	9/14 (64,3%)	1,28 [0,46; 5,55]	0,26 [0,07; 0,93] p=0,0347	0,49 [0,27; 0,90] p=0,0223	-32,70% [-61,80%; -3,60%] p=0,0277	0,15 [0,05; 0,40] p=0,0002

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9887								
CPS < 10	22/77 (28,6%)	21,75 [21,75; NA]	19/29 (65,5%)	1,18 [0,39; 2,10]	0,21 [0,09; 0,52] p=0,0005	0,44 [0,28; 0,68] p=0,0002	-36,90% [-57,00%; -16,90%] p=0,0003	0,19 [0,10; 0,37] p<0,0001
CPS ≥ 10	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/4 (25,0%)	NA [0,59; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-67,40%; 17,40%] p=0,2482	NA [NA; NA] p=0,9984
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,9667								
< 65 Jahre	21/71 (29,6%)	21,75 [7,69; NA]	21/34 (61,8%)	1,18 [0,49; 5,55]	0,26 [0,11; 0,61] p=0,0017	0,48 [0,31; 0,75] p=0,0012	-32,20% [-51,70%; -12,70%] p=0,0012	0,23 [0,12; 0,42] p<0,0001
< 65 Jahre	15/49 (30,6%)	NA [6,21; NA]	6/10 (60,0%)	1,18 [0,03; NA]	0,29 [0,07; 1,20] p=0,0795	0,51 [0,26; 0,99] p=0,0452	-29,40% [-62,40%; 3,60%] p=0,0808	0,23 [0,09; 0,61] p=0,0033
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,5379								
Weiß	18/73 (24,7%)	NA [7,69; NA]	15/24 (62,5%)	1,18 [0,39; NA]	0,20 [0,07; 0,53] p=0,0007	0,40 [0,24; 0,66] p=0,0003	-37,80% [-59,60%; -16,10%] p=0,0006	0,18 [0,09; 0,37] p<0,0001
Asiatisch	14/33 (42,4%)	6,96 [4,86; NA]	3/5 (60,0%)	5,55 [0,69; 5,55]	0,49 [0,07; 3,34] p=0,4673	0,71 [0,31; 1,60] p=0,4066	-17,60% [-63,70%; 28,60%] p=0,4552	0,34 [0,09; 1,25] p=0,1029
Andere	4/14 (28,6%)	NA [0,72; NA]	9/15 (60,0%)	0,59 [0,23; NA]	0,27 [0,06; 1,26] p=0,0947	0,48 [0,19; 1,20] p=0,1162	-31,40% [-65,70%; 2,80%] p=0,0723	0,27 [0,08; 0,91] p=0,0342
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Jegliche UE), Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,4780								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Ja	20/61 (32,8%)	21,75 [6,90; NA]	13/23 (56,5%)	1,84 [0,46; NA]	0,38 [0,14; 1,00] p=0,0483	0,58 [0,35; 0,96] p=0,0354	-23,70% [-47,20%; -0,30%] p=0,0471	0,25 [0,12; 0,53] p=0,0002
Nein	16/59 (27,1%)	NA [NA; NA]	14/21 (66,7%)	1,18 [0,30; 5,55]	0,19 [0,06; 0,54] p=0,0014	0,41 [0,24; 0,68] p=0,0006	-39,50% [-62,70%; -16,40%] p=0,0008	0,20 [0,09; 0,41] p<0,0001

a: ITT-Population

b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode

c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert

d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert

Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm;

HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: (2)

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 4-35 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Gesamt</i>								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gesamt	20/120 (16,7%)	20,57 [16,00; NA]	16/44 (36,4%)	9,36 [4,60; NA]	0,33 [0,15; 0,74] p=0,0055	0,44 [0,25; 0,77] p=0,0045	-21,30% [-37,60%; -5,10%] p=0,0102	0,26 [0,12; 0,55] p=0,0004
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,4215								
Nein	15/95 (15,8%)	20,57 [14,59; NA]	11/27 (40,7%)	8,35 [1,94; NA]	0,27 [0,11; 0,70] p=0,0054	0,39 [0,20; 0,74] p=0,0043	-25,00% [-44,90%; -5,00%] p=0,0141	0,25 [0,11; 0,55] p=0,0006
Ja	5/25 (20,0%)	NA [4,17; NA]	5/17 (29,4%)	9,36 [1,12; 9,36]	0,60 [0,14; 2,51] p=0,4874	0,68 [0,23; 1,99] p=0,4822	-9,40% [-36,20%; 17,30%] p=0,4903	0,44 [0,13; 1,52] p=0,1934
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,0632								
0-1	19/110 (17,3%)	20,57 [14,59; NA]	14/41 (34,1%)	9,36 [4,60; NA]	0,40 [0,18; 0,91] p=0,0261	0,51 [0,28; 0,91] p=0,0235	-16,90% [-33,00%; -0,70%] p=0,0405	0,32 [0,16; 0,65] p=0,0015
2	1/10 (10,0%)	NA [3,02; NA]	2/3 (66,7%)	0,95 [0,16; NA]	0,06 [0,00; 1,32] p=0,0496	0,15 [0,02; 1,14] p=0,0662	-56,70% [-100,00%; -0,20%] p=0,0104	NA [NA; NA] p=0,9980
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,1484								
≥ 10 g/dL	15/99 (15,2%)	20,57 [16,00; NA]	15/37 (40,5%)	8,35 [3,12; NA]	0,26 [0,11; 0,62] p=0,0015	0,37 [0,20; 0,69] p=0,0015	-25,40% [-42,70%; -8,10%] p=0,0041	0,22 [0,11; 0,47] p<0,0001
< 10 g/dL	5/21 (23,8%)	NA [3,02; NA]	1/7 (14,3%)	NA [0,95; NA]	1,88 [0,18; 19,52] p=0,6015	1,67 [0,23; 11,94] p=0,6112	9,50% [-22,20%; 41,20%] p=0,5557	1,13 [0,13; 9,77] p=0,9090
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,5784								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mutation	16/96 (16,7%)	NA [16,00; NA]	13/37 (35,1%)	9,36 [4,80; NA]	0,37 [0,16; 0,88] p=0,0213	0,47 [0,25; 0,89] p=0,0195	-18,50% [-35,60%; -1,40%] p=0,0342	0,29 [0,14; 0,62] p=0,0012
Translokation	3/21 (14,3%)	20,57 [14,59; NA]	3/7 (42,9%)	NA [0,16; NA]	0,22 [0,03; 1,53] p=0,1172	0,33 [0,09; 1,29] p=0,1114	-28,60% [-68,20%; 11,00%] p=0,1573	0,10 [0,01; 0,96] p=0,0458
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,1079								
Ja	16/89 (18,0%)	20,57 [14,59; NA]	12/38 (31,6%)	9,36 [4,60; NA]	0,47 [0,20; 1,14] p=0,0917	0,57 [0,30; 1,08] p=0,0869	-13,60% [-30,40%; 3,20%] p=0,1124	0,35 [0,17; 0,76] p=0,0074
Nein	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	4/6 (66,7%)	5,14 [0,16; 8,35]	0,07 [0,01; 0,55] p=0,0039	0,19 [0,07; 0,57] p=0,0028	-53,80% [-93,30%; -14,20%] p=0,0077	0,13 [0,03; 0,51] p=0,0037
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,2439								
Untere Harnwege	15/82 (18,3%)	NA [14,13; NA]	11/30 (36,7%)	8,35 [4,60; NA]	0,39 [0,15; 0,98] p=0,0423	0,50 [0,26; 0,96] p=0,0378	-18,40% [-37,50%; 0,80%] p=0,0603	0,36 [0,17; 0,79] p=0,0110
Obere Harnwege	5/38 (13,2%)	NA [16,00; NA]	5/14 (35,7%)	9,36 [1,94; NA]	0,27 [0,06; 1,15] p=0,0698	0,37 [0,13; 1,08] p=0,0693	-22,60% [-49,90%; 4,70%] p=0,1054	0,13 [0,03; 0,55] p=0,0059
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,6130								
Nein	16/90 (17,8%)	20,57 [14,59; NA]	10/25 (40,0%)	9,36 [3,12; NA]	0,32 [0,12; 0,85] p=0,0193	0,44 [0,23; 0,85] p=0,0151	-22,20% [-43,00%; -1,50%] p=0,0359	0,32 [0,14; 0,72] p=0,0055

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Ja	4/30 (13,3%)	NA [5,29; NA]	6/19 (31,6%)	NA [1,12; NA]	0,33 [0,08; 1,39] p=0,1265	0,42 [0,14; 1,30] p=0,1338	-18,20% [-42,40%; 5,90%] p=0,1392	0,22 [0,06; 0,81] p=0,0222
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9914								
CPS < 10	13/77 (16,9%)	20,57 [14,59; NA]	12/29 (41,4%)	9,36 [3,12; NA]	0,29 [0,11; 0,74] p=0,0084	0,41 [0,21; 0,79] p=0,0076	-24,50% [-44,30%; -4,70%] p=0,0152	0,24 [0,11; 0,54] p=0,0006
CPS ≥ 10	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/4 (25,0%)	8,35 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-67,40%; 17,40%] p=0,2482	NA [NA; NA] p=1,0000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8307								
Weiß	14/73 (19,2%)	NA [14,13; NA]	9/24 (37,5%)	9,36 [3,12; NA]	0,40 [0,14; 1,09] p=0,0686	0,51 [0,25; 1,03] p=0,0601	-18,30% [-39,70%; 3,00%] p=0,0929	0,40 [0,17; 0,93] p=0,0322
Asiatisch	6/33 (18,2%)	20,57 [16,00; NA]	2/5 (40,0%)	NA [0,69; NA]	0,33 [0,04; 2,45] p=0,2712	0,46 [0,13; 1,66] p=0,2326	-21,80% [-66,70%; 23,10%] p=0,3410	0,17 [0,03; 0,97] p=0,0459
Andere	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/15 (33,3%)	NA [0,49; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30% [-57,20%; -9,50%] p=0,0062	NA [NA; NA] p=0,9964
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,8130								
< 65 Jahre	11/71 (15,5%)	NA [14,13; NA]	12/34 (35,3%)	9,36 [4,80; NA]	0,34 [0,13; 0,87] p=0,0223	0,44 [0,22; 0,89] p=0,0228	-19,80% [-37,90%; -1,70%] p=0,0323	0,29 [0,13; 0,66] p=0,0031
< 65 Jahre	9/49 (18,4%)	20,57 [14,59; NA]	4/10 (40,0%)	NA [0,16; NA]	0,34 [0,08; 1,45] p=0,1359	0,46 [0,18; 1,20] p=0,1126	-21,60% [-53,90%; 10,60%] p=0,1885	0,23 [0,07; 0,80] p=0,0208

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,6329</i>								
Ja	11/61 (18,0%)	20,57 [14,59; NA]	8/23 (34,8%)	9,36 [3,12; NA]	0,41 [0,14; 1,21] p=0,1039	0,52 [0,24; 1,12] p=0,0963	-16,70% [-38,50%; 5,00%] p=0,1307	0,32 [0,13; 0,81] p=0,0160
Nein	9/59 (15,3%)	NA [NA; NA]	8/21 (38,1%)	8,35 [1,94; NA]	0,29 [0,09; 0,91] p=0,0290	0,40 [0,18; 0,90] p=0,0271	-22,80% [-45,50%; -0,10%] p=0,0486	0,28 [0,11; 0,73] p=0,0095
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7074</i>								
Männlich	14/83 (16,9%)	NA [14,59; NA]	12/33 (36,4%)	NA [1,12; NA]	0,35 [0,14; 0,89] p=0,0237	0,46 [0,24; 0,90] p=0,0220	-19,50% [-37,80%; -1,20%] p=0,0366	0,28 [0,13; 0,61] p=0,0015
Weiblich	6/37 (16,2%)	20,57 [NA; NA]	4/11 (36,4%)	8,35 [3,12; 9,36]	0,34 [0,07; 1,53] p=0,1529	0,45 [0,15; 1,30] p=0,1395	-20,10% [-51,00%; 10,70%] p=0,1999	0,28 [0,07; 1,04] p=0,0575
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

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

Tabelle 4-36 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/120 (8,3%)	NA [NA; NA]	17/44 (38,6%)	NA [2,79; NA]	0,14 [0,05; 0,37] p<0,0001	0,22 [0,11; 0,46] p<0,0001	-30,20% [-45,70%; -14,70%] p=0,0001	0,13 [0,06; 0,32] p<0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,2767								
Nein	8/95 (8,4%)	NA [NA; NA]	7/27 (25,9%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,09; 0,81] p=0,0149	0,33 [0,13; 0,81] p=0,0166	-17,50% [-35,00%; -0,10%] p=0,0492	0,23 [0,08; 0,65] p=0,0052
Ja	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	10/17 (58,8%)	3,06 [0,30; NA]	0,06 [0,01; 0,35] p=0,0004	0,14 [0,03; 0,55] p=0,0048	-50,80% [-76,50%; -25,10%] p=0,0001	0,08 [0,02; 0,39] p=0,0016
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9996								
0-1	10/110 (9,1%)	NA [NA; NA]	17/41 (41,5%)	NA [1,18; NA]	0,14 [0,06; 0,35] p<0,0001	0,22 [0,11; 0,44] p<0,0001	-32,40% [-48,40%; -16,40%] p<0,0001	0,14 [0,07; 0,32] p<0,0001
2	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,0054								
< 10 g/dL	6/21 (28,6%)	8,80 [5,52; NA]	1/7 (14,3%)	NA [0,59; NA]	2,40 [0,24; 24,40] p=0,4579	2,00 [0,29; 13,87] p=0,4830	14,30% [-18,00%; 46,60%] p=0,3865	1,58 [0,19; 13,34] p=0,6738

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
≥ 10 g/dL	4/99 (4,0%)	NA [NA; NA]	16/37 (43,2%)	NA [1,18; NA]	0,06 [0,02; 0,18] p<0,0001	0,09 [0,03; 0,26] p<0,0001	-39,20% [-55,60%; -22,80%] p<0,0001	0,06 [0,02; 0,19] p<0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,9249								
Mutation	9/96 (9,4%)	NA [NA; NA]	15/37 (40,5%)	NA [1,18; NA]	0,15 [0,06; 0,39] p<0,0001	0,23 [0,11; 0,48] p<0,0001	-31,20% [-48,00%; -14,30%] p=0,0003	0,14 [0,06; 0,33] p<0,0001
Translokation	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	2/7 (28,6%)	NA [0,30; NA]	0,13 [0,01; 1,67] p=0,0833	0,17 [0,02; 1,57] p=0,1174	-23,80% [-58,50%; 10,90%] p=0,1785	0,15 [0,01; 1,67] p=0,1228
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,6805								
Ja	7/89 (7,9%)	NA [NA; NA]	15/38 (39,5%)	NA [2,79; NA]	0,13 [0,05; 0,36] p<0,0001	0,20 [0,09; 0,45] p=0,0001	-31,60% [-48,10%; -15,10%] p=0,0002	0,12 [0,05; 0,31] p<0,0001
Nein	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA]	2/6 (33,3%)	NA [0,23; NA]	0,21 [0,03; 1,70] p=0,1259	0,29 [0,06; 1,38] p=0,1205	-23,70% [-62,80%; 15,50%] p=0,2360	0,23 [0,04; 1,41] p=0,1124
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,9158								
Untere Harnwege	7/82 (8,5%)	NA [NA; NA]	12/30 (40,0%)	NA [0,59; NA]	0,14 [0,05; 0,41] p<0,0001	0,21 [0,09; 0,49] p=0,0003	-31,50% [-50,00%; -12,90%] p=0,0009	0,15 [0,06; 0,39] p<0,0001
Obere Harnwege	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	5/14 (35,7%)	4,17 [0,56; NA]	0,15 [0,03; 0,77] p=0,0146	0,22 [0,06; 0,81] p=0,0222	-27,80% [-54,30%; -1,30%] p=0,0398	0,10 [0,02; 0,46] p=0,0030
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,8769								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	6/90 (6,7%)	NA [NA; NA]	8/25 (32,0%)	NA [3,06; NA]	0,15 [0,05; 0,49] p=0,0006	0,21 [0,08; 0,55] p=0,0014	-25,30% [-44,30%; -6,30%] p=0,0090	0,15 [0,05; 0,44] p=0,0005
Ja	4/30 (13,3%)	NA [6,11; NA]	9/19 (47,4%)	2,79 [0,30; NA]	0,17 [0,04; 0,68] p=0,0093	0,28 [0,10; 0,79] p=0,0157	-34,00% [-59,60%; -8,50%] p=0,0090	0,17 [0,05; 0,56] p=0,0037
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9929								
CPS < 10	7/77 (9,1%)	NA [NA; NA]	11/29 (37,9%)	NA [1,18; NA]	0,16 [0,06; 0,48] p=0,0005	0,24 [0,10; 0,56] p=0,0009	-28,80% [-47,60%; -10,00%] p=0,0026	0,16 [0,06; 0,41] p=0,0002
CPS ≥ 10	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/4 (25,0%)	NA [0,59; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-67,40%; 17,40%] p=0,2482	NA [NA; NA] p=0,9984
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9007								
Weiß	6/73 (8,2%)	NA [NA; NA]	10/24 (41,7%)	NA [0,53; NA]	0,13 [0,04; 0,40] p=0,0001	0,20 [0,08; 0,49] p=0,0004	-33,40% [-54,20%; -12,70%] p=0,0015	0,13 [0,05; 0,37] p=0,0001
Asiatisch	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	1/5 (20,0%)	NA [3,06; NA]	0,26 [0,02; 3,53] p=0,2878	0,30 [0,03; 2,76] p=0,2893	-13,90% [-49,90%; 22,10%] p=0,4478	0,18 [0,01; 2,04] p=0,1642
Andere	2/14 (14,3%)	NA [5,52; NA]	6/15 (40,0%)	NA [0,26; NA]	0,25 [0,04; 1,54] p=0,1282	0,36 [0,09; 1,49] p=0,1567	-25,70% [-56,50%; 5,10%] p=0,1021	0,23 [0,04; 1,19] p=0,0805
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,0777								
< 65 Jahre	6/49 (12,2%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,26; NA]	0,56 [0,10; 3,27] p=0,5175	0,61 [0,14; 2,61] p=0,5068	-7,80% [-34,20%; 18,70%] p=0,5653	0,42 [0,08; 2,20] p=0,3085

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
< 65 Jahre	4/71 (5,6%)	NA [NA; NA]	15/34 (44,1%)	4,17 [0,59; NA]	0,08 [0,02; 0,26] p<0,0001	0,13 [0,05; 0,36] p<0,0001	-38,50% [-56,00%; -21,00%] p<0,0001	0,09 [0,03; 0,27] p<0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,7605								
Nein	6/59 (10,2%)	NA [NA; NA]	9/21 (42,9%)	NA [0,39; NA]	0,15 [0,04; 0,51] p=0,0011	0,24 [0,10; 0,59] p=0,0018	-32,70% [-55,20%; -10,20%] p=0,0045	0,17 [0,06; 0,47] p=0,0007
Ja	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	8/23 (34,8%)	NA [2,79; NA]	0,13 [0,04; 0,50] p=0,0010	0,19 [0,06; 0,57] p=0,0030	-28,20% [-48,70%; -7,80%] p=0,0068	0,09 [0,02; 0,35] p=0,0005
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3893								
Männlich	6/83 (7,2%)	NA [NA; NA]	13/33 (39,4%)	NA [0,56; NA]	0,12 [0,04; 0,35] p<0,0001	0,18 [0,08; 0,44] p=0,0002	-32,20% [-49,70%; -14,60%] p=0,0003	0,12 [0,04; 0,32] p<0,0001
Weiblich	4/37 (10,8%)	NA [8,80; NA]	4/11 (36,4%)	NA [0,59; NA]	0,21 [0,04; 1,06] p=0,0482	0,30 [0,09; 1,00] p=0,0497	-25,60% [-55,70%; 4,60%] p=0,0965	0,22 [0,05; 0,89] p=0,0333
<p>a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)</p>								

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

Tabelle 4-37 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	8/120 (6,7%)	NA [NA; NA]	9/44 (20,5%)	NA [6,93; NA]	0,28 [0,09; 0,83] p=0,0166	0,34 [0,14; 0,83] p=0,0185	-13,80% [-26,80%; -0,70%] p=0,0382	0,24 [0,09; 0,69] p=0,0074
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,3547								
Nein	5/95 (5,3%)	NA [NA; NA]	6/27 (22,2%)	NA [6,93; NA]	0,19 [0,05; 0,70] p=0,0069	0,24 [0,08; 0,72] p=0,0108	-17,00% [-33,30%; -0,60%] p=0,0416	0,19 [0,06; 0,62] p=0,0061
Ja	3/25 (12,0%)	NA [5,85; NA]	3/17 (17,6%)	NA [3,55; NA]	0,64 [0,11; 3,61] p=0,6120	0,68 [0,15; 2,98] p=0,6088	-5,60% [-27,80%; 16,50%] p=0,6173	0,44 [0,09; 2,21] p=0,3212
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,5792								
0-1	7/110 (6,4%)	NA [NA; NA]	8/41 (19,5%)	NA [6,93; NA]	0,28 [0,09; 0,83] p=0,0166	0,33 [0,13; 0,84] p=0,0206	-13,10% [-26,10%; -0,20%] p=0,0468	0,25 [0,09; 0,69] p=0,0076
2	1/10 (10,0%)	NA [5,85; NA]	1/3 (33,3%)	NA [0,82; NA]	0,22 [0,01; 5,28] p=0,3452	0,30 [0,03; 3,49] p=0,3361	-23,30% [-79,80%; 33,20%] p=0,4182	NA [NA; NA] p=0,9983
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,6116								
≥ 10 g/dL	5/99 (5,1%)	NA [NA; NA]	7/37 (18,9%)	NA [6,93; NA]	0,23 [0,07; 0,77] p=0,0115	0,27 [0,09; 0,79] p=0,0169	-13,90% [-27,20%; -0,50%] p=0,0415	0,19 [0,06; 0,60] p=0,0048

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
< 10 g/dL	3/21 (14,3%)	NA [NA; NA]	2/7 (28,6%)	NA [0,49; NA]	0,42 [0,05; 3,22] p=0,4013	0,50 [0,10; 2,41] p=0,3873	-14,30% [-50,90%; 22,40%] p=0,4450	0,41 [0,07; 2,50] p=0,3365
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,9939								
Mutation	7/96 (7,3%)	NA [NA; NA]	9/37 (24,3%)	NA [6,93; NA]	0,24 [0,08; 0,72] p=0,0070	0,30 [0,12; 0,75] p=0,0096	-17,00% [-31,80%; -2,30%] p=0,0238	0,22 [0,08; 0,60] p=0,0029
Translokation	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,80% [-4,30%; 13,90%] p=0,3055	NA [NA; NA] NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,6039								
Ja	7/89 (7,9%)	NA [NA; NA]	8/38 (21,1%)	NA [6,93; NA]	0,32 [0,11; 0,96] p=0,0357	0,37 [0,15; 0,96] p=0,0402	-13,20% [-27,30%; 0,90%] p=0,0671	0,28 [0,10; 0,77] p=0,0142
Nein	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	1/6 (16,7%)	NA [0,23; NA]	0,17 [0,01; 3,12] p=0,1887	0,19 [0,01; 2,69] p=0,2211	-13,40% [-43,90%; 17,00%] p=0,3871	0,16 [0,01; 2,56] p=0,1943
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,5410								
Untere Harnwege	6/82 (7,3%)	NA [NA; NA]	6/30 (20,0%)	NA [6,93; NA]	0,32 [0,09; 1,07] p=0,0557	0,37 [0,13; 1,05] p=0,0609	-12,70% [-28,10%; 2,70%] p=0,1061	0,30 [0,10; 0,93] p=0,0366
Obere Harnwege	2/38 (5,3%)	NA [NA; NA]	3/14 (21,4%)	NA [1,38; NA]	0,20 [0,03; 1,38] p=0,0824	0,25 [0,05; 1,32] p=0,1016	-16,20% [-38,80%; 6,50%] p=0,1616	0,17 [0,03; 1,01] p=0,0516

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,3129								
Nein	7/90 (7,8%)	NA [NA; NA]	5/25 (20,0%)	NA [6,93; NA]	0,34 [0,10; 1,17] p=0,0783	0,39 [0,14; 1,12] p=0,0804	-12,20% [-28,80%; 4,40%] p=0,1497	0,34 [0,11; 1,07] p=0,0643
Ja	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	4/19 (21,1%)	NA [2,10; NA]	0,13 [0,01; 1,26] p=0,0482	0,16 [0,02; 1,31] p=0,0876	-17,70% [-37,10%; 1,70%] p=0,0738	0,10 [0,01; 0,89] p=0,0392
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9909								
CPS < 10	5/77 (6,5%)	NA [NA; NA]	8/29 (27,6%)	NA [3,55; NA]	0,18 [0,05; 0,62] p=0,0033	0,23 [0,08; 0,66] p=0,0060	-21,10% [-38,30%; -3,90%] p=0,0161	0,17 [0,06; 0,52] p=0,0019
CPS ≥ 10	1/7 (14,3%)	NA [5,22; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [-11,60%; 40,20%] p=0,2801	NA [NA; NA] NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,8366								
Weiß	6/73 (8,2%)	NA [NA; NA]	6/24 (25,0%)	NA [3,55; NA]	0,27 [0,08; 0,93] p=0,0312	0,33 [0,12; 0,92] p=0,0349	-16,80% [-35,20%; 1,70%] p=0,0744	0,28 [0,09; 0,86] p=0,0259
Asiatisch	1/33 (3,0%)	NA [NA; NA]	1/5 (20,0%)	NA [1,38; NA]	0,13 [0,01; 2,41] p=0,1181	0,15 [0,01; 2,06] p=0,1560	-17,00% [-52,50%; 18,60%] p=0,3494	0,12 [0,01; 1,94] p=0,1354
Andere	1/14 (7,1%)	NA [5,85; NA]	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,04; 6,22] p=0,5909	0,54 [0,05; 5,28] p=0,5928	-6,20% [-28,10%; 15,70%] p=0,5789	0,32 [0,03; 3,93] p=0,3731

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,9373								
< 65 Jahre	5/71 (7,0%)	NA [NA; NA]	7/34 (20,6%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,09; 1,00] p=0,0422	0,34 [0,12; 1,00] p=0,0499	-13,50% [-28,40%; 1,30%] p=0,0735	0,26 [0,08; 0,83] p=0,0232
< 65 Jahre	3/49 (6,1%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [2,10; NA]	0,26 [0,04; 1,82] p=0,1545	0,31 [0,06; 1,60] p=0,1609	-13,90% [-39,60%; 11,80%] p=0,2896	0,25 [0,04; 1,50] p=0,1288
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,2557								
Nein	6/59 (10,2%)	NA [NA; NA]	4/21 (19,0%)	NA [2,10; NA]	0,48 [0,12; 1,91] p=0,2938	0,53 [0,17; 1,71] p=0,2902	-8,90% [-27,40%; 9,60%] p=0,3464	0,39 [0,11; 1,38] p=0,1422
Ja	2/61 (3,3%)	NA [NA; NA]	5/23 (21,7%)	NA [6,93; NA]	0,12 [0,02; 0,68] p=0,0067	0,15 [0,03; 0,72] p=0,0181	-18,50% [-35,90%; -1,00%] p=0,0380	0,11 [0,02; 0,58] p=0,0093
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Signifikante SOC - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2994								
Männlich	4/83 (4,8%)	NA [NA; NA]	7/33 (21,2%)	NA [6,93; NA]	0,19 [0,05; 0,69] p=0,0068	0,23 [0,07; 0,72] p=0,0123	-16,40% [-31,10%; -1,70%] p=0,0287	0,16 [0,05; 0,55] p=0,0037
Weiblich	4/37 (10,8%)	NA [NA; NA]	2/11 (18,2%)	NA [1,38; NA]	0,55 [0,09; 3,47] p=0,5207	0,59 [0,13; 2,83] p=0,5132	-7,40% [-32,30%; 17,50%] p=0,5616	0,48 [0,09; 2,63] p=0,3991

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

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

Schwerwiegende UETabelle 4-38 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* – *Schwerwiegende UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwerwiegende UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	19/120 (15,8%)	20,57 [16,00; NA]	11/44 (25,0%)	NA [4,80; NA]	0,49 [0,20; 1,21] p=0,1238	0,57 [0,29; 1,15] p=0,1156	-10,90% [-25,50%; 3,80%] p=0,1462	0,36 [0,16; 0,84] p=0,0173
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwerwiegende UE), Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,0228								
0-1	18/110 (16,4%)	20,57 [14,59; NA]	9/41 (22,0%)	NA [9,36; NA]	0,70 [0,28; 1,70] p=0,4270	0,74 [0,36; 1,52] p=0,4208	-5,60% [-20,00%; 8,80%] p=0,4480	0,53 [0,24; 1,18] p=0,1209
2	1/10 (10,0%)	NA [3,02; NA]	2/3 (66,7%)	0,95 [0,16; NA]	0,06 [0,00; 1,32] p=0,0496	0,15 [0,02; 1,14] p=0,0662	-56,70% [-100,00%; -0,20%] p=0,0104	NA [NA; NA] p=0,9980
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwerwiegende UE), Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,0669								
Nein	16/90 (17,8%)	20,57 [14,59; NA]	5/25 (20,0%)	NA [9,36; NA]	0,86 [0,28; 2,65] p=0,8000	0,89 [0,36; 2,19] p=0,7978	-2,20% [-19,80%; 15,30%] p=0,8041	0,75 [0,27; 2,04] p=0,5702
Ja	3/30 (10,0%)	NA [6,08; NA]	6/19 (31,6%)	NA [1,12; NA]	0,24 [0,05; 1,12] p=0,0599	0,32 [0,09; 1,12] p=0,0739	-21,60% [-45,10%; 1,90%] p=0,0719	0,17 [0,04; 0,70] p=0,0146
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwerwiegende UE), Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,1259								
Mutation	16/96 (16,7%)	NA [16,00; NA]	8/37 (21,6%)	NA [4,80; NA]	0,72 [0,28; 1,87] p=0,5071	0,77 [0,36; 1,65] p=0,5016	-5,00% [-20,20%; 10,30%] p=0,5233	0,53 [0,23; 1,25] p=0,1465

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Translokation	2/21 (9,5%)	20,57 [14,59; NA]	3/7 (42,9%)	NA [0,16; NA]	0,14 [0,02; 1,13] p=0,0502	0,22 [0,05; 1,07] p=0,0607	-33,30% [-72,10%; 5,40%] p=0,0918	NA [NA; NA] p=0,9968
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwerwiegende UE), Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,3737								
Ja	15/89 (16,9%)	20,57 [14,59; NA]	9/38 (23,7%)	NA [4,80; NA]	0,65 [0,26; 1,66] p=0,3698	0,71 [0,34; 1,48] p=0,3636	-6,80% [-22,40%; 8,80%] p=0,3907	0,50 [0,22; 1,15] p=0,1025
Nein	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	2/6 (33,3%)	NA [0,16; NA]	0,30 [0,04; 2,18] p=0,2203	0,39 [0,09; 1,66] p=0,2011	-20,40% [-60,00%; 19,10%] p=0,3110	0,26 [0,05; 1,45] p=0,1250
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwerwiegende UE), Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,1629								
Untere Harnwege	14/82 (17,1%)	NA [14,13; NA]	7/30 (23,3%)	NA [4,80; NA]	0,68 [0,24; 1,88] p=0,4543	0,73 [0,33; 1,64] p=0,4470	-6,30% [-23,40%; 10,90%] p=0,4753	0,58 [0,23; 1,45] p=0,2444
Obere Harnwege	5/38 (13,2%)	NA [16,00; NA]	4/14 (28,6%)	9,36 [1,94; NA]	0,38 [0,09; 1,69] p=0,1968	0,46 [0,14; 1,47] p=0,1914	-15,40% [-41,40%; 10,60%] p=0,2451	0,18 [0,04; 0,83] p=0,0276
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwerwiegende UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8620								
Männlich	14/83 (16,9%)	NA [14,59; NA]	8/33 (24,2%)	NA [4,60; NA]	0,63 [0,24; 1,69] p=0,3627	0,70 [0,32; 1,50] p=0,3554	-7,40% [-24,10%; 9,30%] p=0,3866	0,47 [0,20; 1,13] p=0,0899
Weiblich	5/37 (13,5%)	20,57 [NA; NA]	3/11 (27,3%)	9,36 [3,12; NA]	0,42 [0,08; 2,12] p=0,2874	0,49 [0,14; 1,75] p=0,2759	-13,80% [-42,30%; 14,80%] p=0,3445	0,34 [0,07; 1,51] p=0,1560
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwerwiegende UE), Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,7131								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	13/95 (13,7%)	20,57 [16,00; NA]	6/27 (22,2%)	NA [4,80; NA]	0,56 [0,19; 1,63] p=0,2823	0,62 [0,26; 1,47] p=0,2735	-8,50% [-25,70%; 8,60%] p=0,3288	0,45 [0,17; 1,19] p=0,1060
Ja	6/25 (24,0%)	NA [4,43; NA]	5/17 (29,4%)	9,36 [1,12; 9,36]	0,76 [0,19; 3,04] p=0,6989	0,82 [0,30; 2,25] p=0,6944	-5,40% [-32,80%; 22,00%] p=0,6984	0,59 [0,18; 1,95] p=0,3896
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwerwiegende UE), Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9998								
CPS < 10	13/77 (16,9%)	20,57 [14,59; NA]	9/29 (31,0%)	9,36 [4,60; NA]	0,45 [0,17; 1,21] p=0,1109	0,54 [0,26; 1,13] p=0,1044	-14,20% [-33,00%; 4,70%] p=0,1402	0,37 [0,16; 0,88] p=0,0235
CPS ≥ 10	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwerwiegende UE), Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,2034								
≥ 10 g/dL	13/99 (13,1%)	20,57 [14,59; NA]	10/37 (27,0%)	9,36 [4,80; NA]	0,41 [0,16; 1,03] p=0,0553	0,49 [0,23; 1,01] p=0,0535	-13,90% [-29,70%; 1,90%] p=0,0844	0,33 [0,14; 0,76] p=0,0094
< 10 g/dL	6/21 (28,6%)	NA [3,02; NA]	1/7 (14,3%)	NA [0,95; NA]	2,40 [0,24; 24,40] p=0,4579	2,00 [0,29; 13,87] p=0,4830	14,30% [-18,00%; 46,60%] p=0,3865	1,41 [0,17; 11,77] p=0,7500
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwerwiegende UE), Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,6587								
< 65 Jahre	12/71 (16,9%)	NA [14,13; NA]	8/34 (23,5%)	NA [4,80; NA]	0,66 [0,24; 1,81] p=0,4206	0,72 [0,32; 1,59] p=0,4151	-6,60% [-23,30%; 10,10%] p=0,4370	0,48 [0,20; 1,19] p=0,1149
> 65 Jahre	7/49 (14,3%)	20,57 [14,59; NA]	3/10 (30,0%)	NA [0,16; NA]	0,39 [0,08; 1,87] p=0,2314	0,48 [0,15; 1,53] p=0,2135	-15,70% [-45,80%; 14,30%] p=0,3053	0,32 [0,08; 1,28] p=0,1068

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwerwiegende UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9893								
Weiß	12/73 (16,4%)	NA [14,13; NA]	7/24 (29,2%)	NA [4,60; NA]	0,48 [0,16; 1,40] p=0,1751	0,56 [0,25; 1,27] p=0,1653	-12,70% [-32,80%; 7,30%] p=0,2139	0,49 [0,19; 1,24] p=0,1303
Asiatisch	7/33 (21,2%)	20,57 [16,00; NA]	1/5 (20,0%)	NA [1,94; NA]	1,08 [0,10; 11,23] p=0,9513	1,06 [0,16; 6,90] p=0,9509	1,20% [-36,50%; 38,90%] p=0,9498	0,46 [0,05; 4,00] p=0,4829
Andere	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/15 (20,0%)	NA [4,80; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-40,20%; 0,20%] p=0,0528	NA [NA; NA] p=0,9972
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Signifikante SOC - Schwerwiegende UE), Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,5686								
Ja	11/61 (18,0%)	20,57 [14,13; NA]	6/23 (26,1%)	9,36 [4,80; NA]	0,62 [0,20; 1,94] p=0,4154	0,69 [0,29; 1,65] p=0,4063	-8,10% [-28,40%; 12,30%] p=0,4385	0,53 [0,20; 1,44] p=0,2135
Nein	8/59 (13,6%)	NA [NA; NA]	5/21 (23,8%)	NA [4,60; NA]	0,50 [0,14; 1,75] p=0,2772	0,57 [0,21; 1,55] p=0,2699	-10,30% [-30,50%; 10,00%] p=0,3200	0,40 [0,13; 1,22] p=0,1068
<p>a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)</p>								

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

Tabelle 4-39 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Schwerwiegende UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Schwerwiegende UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	2/120 (1,7%)	NA [NA; NA]	8/44 (18,2%)	NA [NA; NA]	0,04 [0,01; 0,31] p<0,0001	0,06 [0,01; 0,41] p=0,0038	-17,60% [-29,40%; -5,90%] p=0,0033	0,06 [0,01; 0,30] p=0,0007
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Schwerwiegende UE), Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9997								
0-1	2/110 (1,8%)	NA [NA; NA]	8/41 (19,5%)	NA [NA; NA]	0,08 [0,01; 0,38] p=0,0001	0,09 [0,02; 0,42] p=0,0020	-17,70% [-30,10%; -5,30%] p=0,0051	0,07 [0,02; 0,36] p=0,0011
2	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Signifikante SOC - Schwerwiegende UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9996								
Männlich	2/83 (2,4%)	NA [NA; NA]	8/33 (24,2%)	NA [NA; NA]	0,08 [0,01; 0,39] p=0,0002	0,10 [0,02; 0,44] p=0,0025	-21,80% [-36,80%; -6,80%] p=0,0043	0,08 [0,02; 0,36] p=0,0012
Weiblich	0/37 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

UE, die zum Therapieabbruch führen

Keine signifikanten SOC.

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Signifikante PT– RCT

Jegliche UE

Tabelle 4-40 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PT Diarrhö – Jegliche UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>Diarrhö (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt</i>								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gesamt	73/120 (60,8%)	1,25 [0,56; 4,80]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	10,04 [3,86; 26,14] p<0,0001	4,48 [2,10; 9,55] p=0,0001	48,30% [34,10%; 62,50%] p<0,0001	6,02 [2,58; 14,08] p<0,0001
Diarrhö (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9839								
0-1	66/110 (60,0%)	1,31 [0,59; 5,19]	6/41 (14,6%)	NA [NA; NA]	8,75 [3,40; 22,54] p<0,0001	4,10 [1,93; 8,72] p=0,0002	45,40% [31,20%; 59,50%] p<0,0001	5,24 [2,27; 12,09] p=0,0001
2	7/10 (70,0%)	0,84 [0,30; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	70,00% [41,60%; 98,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Diarrhö (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,6649								
≥ 10 g/dL	62/99 (62,6%)	1,08 [0,53; 2,37]	5/37 (13,5%)	NA [NA; NA]	10,72 [3,84; 29,94] p<0,0001	4,63 [2,02; 10,62] p=0,0003	49,10% [34,50%; 63,70%] p<0,0001	6,09 [2,44; 15,15] p=0,0001
< 10 g/dL	11/21 (52,4%)	5,19 [0,49; NA]	1/7 (14,3%)	NA [0,85; NA]	6,60 [0,67; 64,76] p=0,0833	3,67 [0,57; 23,55] p=0,1709	38,10% [4,50%; 71,70%] p=0,0262	3,54 [0,45; 27,81] p=0,2294
Diarrhö (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,8451								
Nein	61/95 (64,2%)	1,08 [0,53; 2,37]	4/27 (14,8%)	NA [NA; NA]	10,32 [3,29; 32,31] p<0,0001	4,33 [1,73; 10,84] p=0,0017	49,40% [32,90%; 65,90%] p<0,0001	5,61 [2,04; 15,44] p=0,0008
Ja	12/25 (48,0%)	NA [0,56; NA]	2/17 (11,8%)	NA [1,15; NA]	6,92 [1,30; 36,82] p=0,0157	4,08 [1,04; 15,96] p=0,0434	36,20% [11,40%; 61,10%] p=0,0043	4,47 [1,00; 20,01] p=0,0504
Diarrhö (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,9823								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mutation	59/96 (61,5%)	1,41 [0,56; 4,80]	6/37 (16,2%)	NA [NA; NA]	8,24 [3,14; 21,65] p<0,0001	3,79 [1,79; 8,02] p=0,0005	45,20% [29,90%; 60,60%] p<0,0001	4,68 [2,02; 10,86] p=0,0003
Translokation	12/21 (57,1%)	0,72 [0,36; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	57,10% [36,00%; 78,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Diarrhö (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,4582								
Nein	59/90 (65,6%)	1,02 [0,53; 2,37]	5/25 (20,0%)	NA [NA; NA]	7,61 [2,61; 22,24] p<0,0001	3,28 [1,48; 7,28] p=0,0036	45,60% [27,10%; 64,10%] p<0,0001	4,52 [1,81; 11,27] p=0,0012
Ja	14/30 (46,7%)	NA [0,39; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	15,75 [1,86; 133,55] p=0,0024	8,87 [1,27; 62,05] p=0,0279	41,40% [20,90%; 61,90%] p<0,0001	10,20 [1,34; 77,67] p=0,0250
Diarrhö (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9282								
Ja	51/89 (57,3%)	1,41 [0,56; 11,27]	5/38 (13,2%)	NA [NA; NA]	8,86 [3,16; 24,81] p<0,0001	4,36 [1,89; 10,05] p=0,0006	44,10% [29,30%; 59,00%] p<0,0001	5,50 [2,19; 13,79] p=0,0003
Nein	22/31 (71,0%)	0,82 [0,46; 2,37]	1/6 (16,7%)	NA [0,10; NA]	12,22 [1,25; 119,83] p=0,0133	4,26 [0,70; 25,84] p=0,1153	54,30% [20,50%; 88,10%] p=0,0017	4,74 [0,64; 35,32] p=0,1285
Diarrhö (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1898								
Männlich	51/83 (61,4%)	1,41 [0,69; 5,19]	3/33 (9,1%)	NA [NA; NA]	15,94 [4,49; 56,55] p<0,0001	6,76 [2,27; 20,15] p=0,0006	52,40% [38,00%; 66,70%] p<0,0001	8,57 [2,67; 27,50] p=0,0003
Weiblich	22/37 (59,5%)	1,08 [0,46; NA]	3/11 (27,3%)	NA [0,43; NA]	3,91 [0,89; 17,19] p=0,0634	2,18 [0,80; 5,93] p=0,1270	32,20% [1,50%; 62,90%] p=0,0399	2,66 [0,80; 8,91] p=0,1119

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Diarrhö (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,8356								
Untere Harnwege	51/82 (62,2%)	1,10 [0,53; 4,80]	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	10,69 [3,41; 33,55] p<0,0001	4,67 [1,84; 11,80] p=0,0011	48,90% [32,80%; 64,90%] p<0,0001	6,11 [2,21; 16,94] p=0,0005
Obere Harnwege	22/38 (57,9%)	1,76 [0,39; NA]	2/14 (14,3%)	NA [1,05; NA]	8,25 [1,62; 42,09] p=0,0056	4,05 [1,09; 15,04] p=0,0365	43,60% [19,50%; 67,70%] p=0,0004	4,82 [1,13; 20,55] p=0,0335
Diarrhö (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,3965								
CPS < 10	48/77 (62,3%)	1,12 [0,53; 2,37]	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	10,35 [3,27; 32,73] p<0,0001	4,52 [1,79; 11,41] p=0,0014	48,50% [32,00%; 65,10%] p<0,0001	5,71 [2,06; 15,85] p=0,0008
CPS ≥ 10	6/7 (85,7%)	0,53 [0,10; 0,82]	2/4 (50,0%)	NA [0,10; NA]	6,00 [0,34; 107,42] p=0,2225	1,71 [0,61; 4,78] p=0,3030	35,70% [-19,70%; 91,10%] p=0,2067	2,81 [0,53; 14,85] p=0,2225
Diarrhö (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,7787								
< 65 Jahre	45/71 (63,4%)	0,95 [0,53; 5,19]	5/34 (14,7%)	NA [NA; NA]	10,04 [3,46; 29,11] p<0,0001	4,31 [1,88; 9,87] p=0,0005	48,70% [32,30%; 65,00%] p<0,0001	5,62 [2,23; 14,17] p=0,0003
≥ 65 Jahre	28/49 (57,1%)	1,94 [0,49; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,25; NA]	12,00 [1,41; 102,20] p=0,0071	5,71 [0,88; 37,27] p=0,0685	47,10% [24,00%; 70,30%] p<0,0001	7,39 [1,00; 54,30] p=0,0494
Diarrhö (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,6565								
Weiß	45/73 (61,6%)	1,08 [0,53; 5,19]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	11,25 [3,07; 41,22] p<0,0001	4,93 [1,69; 14,43] p=0,0036	49,10% [31,80%; 66,40%] p<0,0001	6,66 [2,07; 21,50] p=0,0015

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Asiatisch	16/33 (48,5%)	11,27 [0,46; NA]	1/5 (20,0%)	NA [0,85; NA]	3,77 [0,38; 37,37] p=0,2388	2,42 [0,41; 14,49] p=0,3317	28,50% [-10,50%; 67,50%] p=0,1521	2,74 [0,36; 20,74] p=0,3300
Andere	12/14 (85,7%)	0,69 [0,36; 2,10]	2/15 (13,3%)	NA [1,05; NA]	39,00 [4,72; 322,06] p=0,0001	6,43 [1,74; 23,77] p=0,0053	72,40% [47,20%; 97,50%] p<0,0001	10,29 [2,29; 46,35] p=0,0024
Diarrhö (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,9504								
Nein	38/59 (64,4%)	0,79 [0,46; 2,10]	3/21 (14,3%)	NA [NA; NA]	10,86 [2,86; 41,19] p<0,0001	4,51 [1,55; 13,07] p=0,0056	50,10% [30,80%; 69,40%] p<0,0001	5,83 [1,80; 18,93] p=0,0033
Ja	35/61 (57,4%)	2,37 [0,72; 11,27]	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	8,97 [2,41; 33,44] p=0,0003	4,40 [1,50; 12,92] p=0,0070	44,30% [25,80%; 62,90%] p<0,0001	5,48 [1,68; 17,84] p=0,0047
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; PT : Preferred Term; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

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

Tabelle 4-41 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PT Mundtrockenheit – Jegliche UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>Mundtrockenheit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	47/120 (39,2%)	NA [4,86; NA]	2/44 (4,5%)	NA [9,00; NA]	12,44 [2,78; 55,76] p<0,0001	8,71 [1,96; 38,61] p=0,0044	32,10% [20,60%; 43,50%] p<0,0001	7,87 [1,89; 32,76] p=0,0046
<i>Mundtrockenheit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9911</i>								
0-1	45/110 (40,9%)	NA [3,38; NA]	2/41 (4,9%)	NA [9,00; NA]	13,50 [3,10; 58,77] p<0,0001	8,39 [2,13; 33,01] p=0,0024	36,00% [24,70%; 47,30%] p<0,0001	9,03 [2,19; 37,21] p=0,0023
2	2/10 (20,0%)	NA [2,83; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-4,80%; 44,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] NA
<i>Mundtrockenheit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,9879</i>								
≥ 10 g/dL	38/99 (38,4%)	NA [4,86; NA]	2/37 (5,4%)	NA [9,00; NA]	10,90 [2,48; 47,96] p=0,0002	7,10 [1,80; 27,97] p=0,0051	33,00% [20,90%; 45,00%] p<0,0001	7,35 [1,77; 30,46] p=0,0060
< 10 g/dL	9/21 (42,9%)	NA [1,18; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,90% [21,70%; 64,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
<i>Mundtrockenheit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,9878</i>								
Nein	39/95 (41,1%)	NA [3,38; NA]	2/27 (7,4%)	NA [9,00; NA]	8,71 [1,95; 38,90] p=0,0011	5,54 [1,43; 21,49] p=0,0133	33,60% [19,70%; 47,60%] p<0,0001	5,89 [1,42; 24,39] p=0,0145
Ja	8/25 (32,0%)	NA [2,83; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	32,00% [13,70%; 50,30%] p=0,0006	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mundtrockenheit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,9881								
Mutation	40/96 (41,7%)	NA [3,38; NA]	2/37 (5,4%)	NA [9,00; NA]	12,50 [2,84; 55,00] p<0,0001	7,71 [1,96; 30,29] p=0,0034	36,30% [24,00%; 48,50%] p<0,0001	7,99 [1,93; 33,06] p=0,0041
Translokation	7/21 (33,3%)	NA [1,18; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [13,20%; 53,50%] p=0,0012	NA [NA; NA] NA
Mundtrockenheit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,5618								
Nein	37/90 (41,1%)	NA [3,38; NA]	1/25 (4,0%)	NA [9,00; NA]	16,75 [2,17; 129,37] p=0,0005	10,28 [1,48; 71,25] p=0,0183	37,10% [24,40%; 49,90%] p<0,0001	11,99 [1,65; 87,42] p=0,0142
Ja	10/30 (33,3%)	NA [2,30; NA]	1/19 (5,3%)	NA [1,45; NA]	9,00 [1,05; 77,42] p=0,0231	6,33 [0,88; 45,58] p=0,0668	28,10% [8,40%; 47,70%] p=0,0051	4,59 [0,58; 36,10] p=0,1474
Mundtrockenheit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9883								
Ja	32/89 (36,0%)	NA [NA; NA]	2/38 (5,3%)	NA [9,00; NA]	10,11 [2,28; 44,76] p=0,0004	6,83 [1,72; 27,08] p=0,0062	30,70% [18,50%; 42,90%] p<0,0001	6,85 [1,64; 28,60] p=0,0083
Nein	15/31 (48,4%)	3,71 [1,58; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	48,40% [30,80%; 66,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Mundtrockenheit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9893								
Männlich	34/83 (41,0%)	NA [2,40; NA]	2/33 (6,1%)	NA [9,00; NA]	10,76 [2,41; 47,98] p=0,0003	6,76 [1,72; 26,54] p=0,0062	34,90% [21,60%; 48,30%] p<0,0001	6,81 [1,64; 28,36] p=0,0084

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Weiblich	13/37 (35,1%)	NA [3,38; NA]	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	35,10% [19,80%; 50,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Mundtrockenheit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,9885								
Untere Harnwege	31/82 (37,8%)	NA [3,71; NA]	2/30 (6,7%)	NA [9,00; NA]	8,51 [1,89; 38,23] p=0,0014	5,67 [1,45; 22,26] p=0,0129	31,10% [17,40%; 44,90%] p<0,0001	5,86 [1,40; 24,51] p=0,0154
Obere Harnwege	16/38 (42,1%)	NA [1,45; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,10% [26,40%; 57,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Mundtrockenheit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9894								
CPS < 10	30/77 (39,0%)	NA [3,45; NA]	2/29 (6,9%)	NA [9,00; NA]	8,62 [1,91; 38,91] p=0,0014	5,65 [1,44; 22,15] p=0,0130	32,10% [17,80%; 46,30%] p<0,0001	5,45 [1,30; 22,84] p=0,0203
CPS ≥ 10	3/7 (42,9%)	NA [0,13; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,90% [6,20%; 79,50%] p=0,0219	NA [NA; NA] NA
Mundtrockenheit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,2715								
< 65 Jahre	32/71 (45,1%)	NA [2,40; NA]	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	27,08 [3,51; 208,99] p<0,0001	15,32 [2,19; 107,48] p=0,0060	42,10% [29,20%; 55,00%] p<0,0001	15,78 [2,15; 115,50] p=0,0066
< 65 Jahre	15/49 (30,6%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	9,00 [NA; NA]	3,97 [0,46; 34,20] p=0,1852	3,06 [0,46; 20,60] p=0,2501	20,60% [-2,00%; 43,20%] p=0,0743	3,18 [0,42; 24,07] p=0,2634
Mundtrockenheit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Weiß	25/73 (34,2%)	NA [4,86; NA]	2/24 (8,3%)	NA [9,00; NA]	5,73 [1,25; 26,36] p=0,0145	4,11 [1,05; 16,08] p=0,0423	25,90% [10,40%; 41,40%] p=0,0011	4,13 [0,98; 17,43] p=0,0539
Asiatisch	13/33 (39,4%)	NA [1,41; NA]	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	39,40% [22,70%; 56,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Andere	9/14 (64,3%)	1,18 [0,46; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	64,30% [39,20%; 89,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Mundtrockenheit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,9648								
Nein	25/59 (42,4%)	NA [2,40; NA]	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	14,71 [1,85; 116,97] p=0,0017	8,90 [1,28; 61,66] p=0,0269	37,60% [22,10%; 53,20%] p<0,0001	8,65 [1,17; 63,89] p=0,0344
Ja	22/61 (36,1%)	NA [3,38; NA]	1/23 (4,3%)	NA [9,00; NA]	12,41 [1,56; 98,45] p=0,0039	8,29 [1,19; 58,06] p=0,0331	31,70% [17,10%; 46,40%] p<0,0001	8,77 [1,18; 65,02] p=0,0337
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; PT : Preferred Term; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

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

Tabelle 4-42 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PT Obstipation – Jegliche UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Obstipation (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	28/120 (23,3%)	21,85 [15,24; NA]	17/44 (38,6%)	NA [1,41; NA]	0,54 [0,24; 1,17] p=0,1262	0,66 [0,38; 1,12] p=0,1243	-12,60% [-29,20%; 3,90%] p=0,1341	0,40 [0,21; 0,76] p=0,0052
Obstipation (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9903								
0-1	26/110 (23,6%)	21,85 [15,24; NA]	17/41 (41,5%)	NA [0,76; NA]	0,44 [0,20; 0,94] p=0,0314	0,57 [0,35; 0,94] p=0,0261	-17,80% [-34,90%; -0,80%] p=0,0403	0,33 [0,18; 0,61] p=0,0005
2	2/10 (20,0%)	NA [0,46; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-4,80%; 44,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] NA
Obstipation (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,3420								
≥ 10 g/dL	24/99 (24,2%)	21,85 [11,30; NA]	16/37 (43,2%)	6,01 [0,76; NA]	0,42 [0,19; 0,93] p=0,0311	0,56 [0,34; 0,93] p=0,0254	-19,00% [-37,10%; -0,90%] p=0,0392	0,30 [0,16; 0,57] p=0,0003
< 10 g/dL	4/21 (19,0%)	NA [NA; NA]	1/7 (14,3%)	NA [0,07; NA]	1,41 [0,13; 15,27] p=0,7797	1,33 [0,18; 10,03] p=0,7799	4,80% [-26,10%; 35,60%] p=0,7625	1,05 [0,12; 9,56] p=0,9639
Obstipation (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,4420								
Nein	18/95 (18,9%)	NA [15,24; NA]	9/27 (33,3%)	NA [0,76; NA]	0,47 [0,18; 1,21] p=0,1135	0,57 [0,29; 1,12] p=0,1017	-14,40% [-33,80%; 5,10%] p=0,1471	0,33 [0,14; 0,74] p=0,0078
Ja	10/25 (40,0%)	8,05 [3,55; NA]	8/17 (47,1%)	6,01 [0,23; NA]	0,75 [0,22; 2,60] p=0,6539	0,85 [0,42; 1,71] p=0,6473	-7,10% [-37,60%; 23,50%] p=0,6504	0,51 [0,20; 1,32] p=0,1669

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Obstipation (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,4266								
Mutation	24/96 (25,0%)	21,85 [11,30; NA]	16/37 (43,2%)	6,01 [0,76; NA]	0,44 [0,20; 0,97] p=0,0405	0,58 [0,35; 0,96] p=0,0339	-18,20% [-36,40%; -0,10%] p=0,0490	0,31 [0,16; 0,60] p=0,0004
Translokation	4/21 (19,0%)	NA [15,24; NA]	1/7 (14,3%)	NA [0,30; NA]	1,41 [0,13; 15,27] p=0,7797	1,33 [0,18; 10,03] p=0,7799	4,80% [-26,10%; 35,60%] p=0,7625	0,84 [0,09; 8,22] p=0,8805
Obstipation (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,6032								
Nein	21/90 (23,3%)	21,85 [15,24; NA]	9/25 (36,0%)	NA [1,41; NA]	0,54 [0,21; 1,40] p=0,2039	0,65 [0,34; 1,23] p=0,1862	-12,70% [-33,40%; 8,10%] p=0,2314	0,41 [0,18; 0,90] p=0,0271
Ja	7/30 (23,3%)	NA [6,64; NA]	8/19 (42,1%)	6,01 [0,30; NA]	0,42 [0,12; 1,45] p=0,1692	0,55 [0,24; 1,28] p=0,1663	-18,80% [-45,60%; 8,10%] p=0,1709	0,25 [0,08; 0,75] p=0,0134
Obstipation (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,8693								
Ja	22/89 (24,7%)	21,85 [9,27; NA]	15/38 (39,5%)	NA [1,41; NA]	0,50 [0,22; 1,13] p=0,0951	0,63 [0,37; 1,07] p=0,0865	-14,80% [-32,70%; 3,20%] p=0,1070	0,35 [0,18; 0,69] p=0,0025
Nein	6/31 (19,4%)	NA [11,30; NA]	2/6 (33,3%)	NA [0,07; NA]	0,48 [0,07; 3,26] p=0,4527	0,58 [0,15; 2,22] p=0,4267	-14,00% [-54,20%; 26,20%] p=0,4955	0,33 [0,06; 1,73] p=0,1881
Obstipation (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6298								
Männlich	20/83 (24,1%)	21,85 [15,24; NA]	13/33 (39,4%)	6,01 [1,41; NA]	0,49 [0,21; 1,16] p=0,1009	0,61 [0,35; 1,08] p=0,0910	-15,30% [-34,30%; 3,70%] p=0,1153	0,28 [0,14; 0,58] p=0,0006

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Weiblich	8/37 (21,6%)	NA [9,27; NA]	4/11 (36,4%)	NA [0,07; NA]	0,48 [0,11; 2,07] p=0,3266	0,59 [0,22; 1,61] p=0,3052	-14,70% [-46,10%; 16,60%] p=0,3570	0,47 [0,14; 1,58] p=0,2248
Obstipation (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,7671								
Untere Harnwege	21/82 (25,6%)	15,24 [11,30; NA]	13/30 (43,3%)	6,01 [0,76; NA]	0,45 [0,19; 1,08] p=0,0721	0,59 [0,34; 1,02] p=0,0613	-17,70% [-37,80%; 2,40%] p=0,0838	0,36 [0,18; 0,72] p=0,0040
Obere Harnwege	7/38 (18,4%)	NA [21,85; NA]	4/14 (28,6%)	NA [0,30; NA]	0,56 [0,14; 2,34] p=0,4311	0,65 [0,22; 1,87] p=0,4191	-10,20% [-36,80%; 16,50%] p=0,4559	0,33 [0,09; 1,21] p=0,0946
Obstipation (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,7438								
CPS < 10	15/77 (19,5%)	21,85 [15,24; NA]	11/29 (37,9%)	NA [0,59; NA]	0,40 [0,15; 1,01] p=0,0501	0,51 [0,27; 0,98] p=0,0446	-18,50% [-38,20%; 1,30%] p=0,0671	0,30 [0,13; 0,66] p=0,0029
CPS ≥ 10	1/7 (14,3%)	NA [0,99; NA]	2/4 (50,0%)	NA [0,07; NA]	0,17 [0,01; 2,98] p=0,2225	0,29 [0,04; 2,25] p=0,2338	-35,70% [-91,10%; 19,70%] p=0,2067	0,22 [0,02; 2,54] p=0,2264
Obstipation (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,9546								
< 65 Jahre	17/71 (23,9%)	21,85 [11,30; NA]	13/34 (38,2%)	NA [0,76; NA]	0,51 [0,21; 1,23] p=0,1311	0,63 [0,34; 1,14] p=0,1233	-14,30% [-33,40%; 4,80%] p=0,1428	0,34 [0,16; 0,72] p=0,0047
< 65 Jahre	11/49 (22,4%)	NA [15,24; NA]	4/10 (40,0%)	NA [0,10; NA]	0,43 [0,10; 1,82] p=0,2494	0,56 [0,22; 1,41] p=0,2186	-17,60% [-50,10%; 15,00%] p=0,2903	0,37 [0,12; 1,18] p=0,0921
Obstipation (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9454								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Weiß	17/73 (23,3%)	15,24 [9,27; NA]	11/24 (45,8%)	6,01 [0,43; NA]	0,36 [0,14; 0,95] p=0,0354	0,51 [0,28; 0,93] p=0,0275	-22,50% [-44,70%; -0,40%] p=0,0462	0,33 [0,15; 0,72] p=0,0049
Asiatisch	8/33 (24,2%)	21,85 [21,85; NA]	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	24,20% [9,60%; 38,90%] p=0,0012	NA [NA; NA] NA
Andere	3/14 (21,4%)	NA [1,87; NA]	6/15 (40,0%)	NA [0,07; NA]	0,41 [0,08; 2,11] p=0,2885	0,54 [0,17; 1,74] p=0,2995	-18,60% [-51,40%; 14,20%] p=0,2673	0,39 [0,10; 1,59] p=0,1902
Obstipation (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,5581								
Ja	16/61 (26,2%)	21,85 [8,05; NA]	11/23 (47,8%)	6,01 [0,30; NA]	0,39 [0,14; 1,05] p=0,0603	0,55 [0,30; 1,00] p=0,0495	-21,60% [-44,80%; 1,60%] p=0,0682	0,29 [0,13; 0,63] p=0,0020
Nein	12/59 (20,3%)	NA [11,30; NA]	6/21 (28,6%)	NA [2,10; NA]	0,64 [0,20; 2,00] p=0,4407	0,71 [0,31; 1,66] p=0,4300	-8,20% [-30,10%; 13,60%] p=0,4609	0,43 [0,16; 1,17] p=0,0985
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; PT: Preferred Term; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

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

Tabelle 4-43 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PT Übelkeit – Jegliche UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Übelkeit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	16/120 (13,3%)	NA [25,27; NA]	11/44 (25,0%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,18; 1,12] p=0,0818	0,52 [0,25; 1,09] p=0,0824	-11,90% [-26,50%; 2,70%] p=0,1092	0,35 [0,15; 0,82] p=0,0158
Übelkeit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9911								
0-1	14/110 (12,7%)	NA [25,27; NA]	11/41 (26,8%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,16; 0,97] p=0,0388	0,47 [0,23; 0,96] p=0,0378	-14,10% [-29,00%; 0,80%] p=0,0640	0,33 [0,15; 0,74] p=0,0070
2	2/10 (20,0%)	NA [0,13; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-4,80%; 44,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] NA
Übelkeit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,8580								
≥ 10 g/dL	14/99 (14,1%)	NA [25,27; NA]	10/37 (27,0%)	NA [2,14; NA]	0,45 [0,18; 1,12] p=0,0805	0,52 [0,26; 1,07] p=0,0771	-12,90% [-28,80%; 3,00%] p=0,1115	0,37 [0,16; 0,84] p=0,0175
< 10 g/dL	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]	1/7 (14,3%)	NA [0,07; NA]	0,63 [0,05; 8,25] p=0,7290	0,67 [0,07; 6,28] p=0,7231	-4,80% [-33,60%; 24,00%] p=0,7459	0,50 [0,04; 5,66] p=0,5749
Übelkeit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,9793								
Nein	11/95 (11,6%)	NA [NA; NA]	6/27 (22,2%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,15; 1,38] p=0,1605	0,52 [0,21; 1,28] p=0,1549	-10,60% [-27,60%; 6,30%] p=0,2184	0,40 [0,15; 1,09] p=0,0724
Ja	5/25 (20,0%)	10,97 [10,97; 25,27]	5/17 (29,4%)	NA [0,23; NA]	0,60 [0,14; 2,51] p=0,4874	0,68 [0,23; 1,99] p=0,4822	-9,40% [-36,20%; 17,30%] p=0,4903	0,32 [0,07; 1,34] p=0,1172

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Übelkeit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,9466								
Mutation	13/96 (13,5%)	NA [25,27; NA]	9/37 (24,3%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,19; 1,26] p=0,1352	0,56 [0,26; 1,19] p=0,1312	-10,80% [-26,20%; 4,60%] p=0,1707	0,37 [0,16; 0,89] p=0,0259
Translokation	3/21 (14,3%)	NA [NA; NA]	2/7 (28,6%)	NA [0,16; NA]	0,42 [0,05; 3,22] p=0,4013	0,50 [0,10; 2,41] p=0,3873	-14,30% [-50,90%; 22,40%] p=0,4450	0,45 [0,07; 2,74] p=0,3882
Übelkeit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,6603								
Nein	13/90 (14,4%)	NA [25,27; NA]	8/25 (32,0%)	NA [1,25; NA]	0,36 [0,13; 1,00] p=0,0454	0,45 [0,21; 0,97] p=0,0405	-17,60% [-37,20%; 2,10%] p=0,0803	0,34 [0,14; 0,82] p=0,0166
Ja	3/30 (10,0%)	10,97 [10,97; NA]	3/19 (15,8%)	NA [2,14; NA]	0,59 [0,11; 3,29] p=0,5510	0,63 [0,14; 2,82] p=0,5489	-5,80% [-25,40%; 13,80%] p=0,5626	0,31 [0,05; 1,89] p=0,2029
Übelkeit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,4160								
Ja	12/89 (13,5%)	NA [25,27; NA]	9/38 (23,7%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,19; 1,32] p=0,1581	0,57 [0,26; 1,24] p=0,1549	-10,20% [-25,50%; 5,10%] p=0,1903	0,44 [0,18; 1,07] p=0,0706
Nein	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	2/6 (33,3%)	NA [0,07; NA]	0,30 [0,04; 2,18] p=0,2203	0,39 [0,09; 1,66] p=0,2011	-20,40% [-60,00%; 19,10%] p=0,3110	0,15 [0,02; 0,96] p=0,0456
Übelkeit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0976								
Männlich	12/83 (14,5%)	NA [25,27; NA]	6/33 (18,2%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,26; 2,23] p=0,6187	0,80 [0,33; 1,94] p=0,6150	-3,70% [-18,90%; 11,50%] p=0,6306	0,54 [0,20; 1,47] p=0,2281

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Weiblich	4/37 (10,8%)	NA [10,97; NA]	5/11 (45,5%)	NA [0,10; NA]	0,14 [0,03; 0,70] p=0,0105	0,24 [0,08; 0,74] p=0,0127	-34,60% [-65,70%; -3,60%] p=0,0289	0,14 [0,03; 0,59] p=0,0076
Übelkeit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,5744								
Untere Harnwege	10/82 (12,2%)	NA [NA; NA]	7/30 (23,3%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,16; 1,34] p=0,1475	0,52 [0,22; 1,25] p=0,1441	-11,10% [-27,80%; 5,60%] p=0,1914	0,42 [0,16; 1,13] p=0,0848
Obere Harnwege	6/38 (15,8%)	NA [25,27; NA]	4/14 (28,6%)	NA [0,16; NA]	0,47 [0,11; 2,00] p=0,3043	0,55 [0,18; 1,67] p=0,2936	-12,80% [-39,10%; 13,60%] p=0,3417	0,22 [0,05; 0,92] p=0,0385
Übelkeit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9915								
CPS < 10	14/77 (18,2%)	NA [25,27; NA]	6/29 (20,7%)	NA [2,14; NA]	0,85 [0,29; 2,48] p=0,7697	0,88 [0,37; 2,07] p=0,7673	-2,50% [-19,60%; 14,60%] p=0,7735	0,64 [0,24; 1,68] p=0,3591
CPS ≥ 10	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/4 (50,0%)	NA [0,07; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-50,00% [-99,00%; -1,00%] p=0,0455	NA [NA; NA] p=0,9979
Übelkeit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,5496								
< 65 Jahre	9/71 (12,7%)	25,27 [25,27; NA]	9/34 (26,5%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,14; 1,13] p=0,0807	0,48 [0,21; 1,10] p=0,0816	-13,80% [-30,50%; 2,90%] p=0,1060	0,36 [0,14; 0,93] p=0,0350
< 65 Jahre	7/49 (14,3%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,25; NA]	0,67 [0,12; 3,81] p=0,6497	0,71 [0,17; 2,94] p=0,6416	-5,70% [-32,40%; 20,90%] p=0,6744	0,49 [0,10; 2,45] p=0,3845
Übelkeit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9534								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Weiß	12/73 (16,4%)	NA [NA; NA]	6/24 (25,0%)	NA [2,14; NA]	0,59 [0,19; 1,79] p=0,3518	0,66 [0,28; 1,56] p=0,3419	-8,60% [-27,90%; 10,70%] p=0,3845	0,51 [0,19; 1,37] p=0,1797
Asiatisch	4/33 (12,1%)	NA [25,27; NA]	1/5 (20,0%)	NA [0,16; NA]	0,55 [0,05; 6,25] p=0,6318	0,61 [0,08; 4,39] p=0,6199	-7,90% [-44,70%; 28,90%] p=0,6746	0,31 [0,03; 3,12] p=0,3215
Andere	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/15 (26,7%)	NA [0,23; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-26,70% [-49,00%; -4,30%] p=0,0195	NA [NA; NA] p=0,9968
Übelkeit (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,8445								
Nein	10/59 (16,9%)	NA [10,97; NA]	6/21 (28,6%)	NA [2,14; NA]	0,51 [0,16; 1,64] p=0,2558	0,59 [0,25; 1,43] p=0,2454	-11,60% [-33,20%; 9,90%] p=0,2908	0,33 [0,12; 0,96] p=0,0411
Ja	6/61 (9,8%)	NA [25,27; NA]	5/23 (21,7%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,11; 1,44] p=0,1517	0,45 [0,15; 1,34] p=0,1522	-11,90% [-30,30%; 6,50%] p=0,2058	0,39 [0,12; 1,29] p=0,1245
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; PT: Preferred Term; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

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

Tabelle 4-44 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PT Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom – Jegliche UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	36/120 (30,0%)	NA [6,24; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	12,10 [1,96; 74,78] p=0,0001	10,86 [1,98; 59,67] p=0,0061	29,80% [18,70%; 40,90%] p<0,0001	14,09 [1,89; 105,20] p=0,0099
<i>Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9932</i>								
0-1	33/110 (30,0%)	NA [6,24; NA]	1/41 (2,4%)	NA [NA; NA]	17,14 [2,26; 129,98] p=0,0003	12,30 [1,74; 87,05] p=0,0119	27,60% [17,80%; 37,30%] p<0,0001	11,14 [1,52; 81,51] p=0,0176
2	3/10 (30,0%)	7,59 [3,42; 7,59]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,00% [1,60%; 58,40%] p=0,0384	NA [NA; NA] NA
<i>Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,9910</i>								
≥ 10 g/dL	29/99 (29,3%)	NA [7,59; NA]	1/37 (2,7%)	NA [NA; NA]	14,91 [1,95; 113,97] p=0,0009	10,84 [1,53; 76,74] p=0,0170	26,60% [16,20%; 37,00%] p<0,0001	9,39 [1,28; 68,96] p=0,0278
< 10 g/dL	7/21 (33,3%)	6,24 [3,48; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [13,20%; 53,50%] p=0,0012	NA [NA; NA] NA
<i>Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,9906</i>								
Nein	30/95 (31,6%)	NA [6,01; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	12,00 [1,55; 92,62] p=0,0035	8,53 [1,22; 59,69] p=0,0309	27,90% [16,10%; 39,60%] p<0,0001	7,84 [1,07; 57,49] p=0,0428

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Ja	6/25 (24,0%)	NA [6,24; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	24,00% [7,30%; 40,70%] p=0,0050	NA [NA; NA] NA
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,9900								
Mutation	29/96 (30,2%)	NA [6,24; NA]	1/37 (2,7%)	NA [NA; NA]	15,58 [2,04; 119,14] p=0,0007	11,18 [1,58; 79,12] p=0,0156	27,50% [16,90%; 38,10%] p<0,0001	9,46 [1,29; 69,50] p=0,0272
Translokation	7/21 (33,3%)	NA [2,73; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [13,20%; 53,50%] p=0,0012	NA [NA; NA] NA
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,9916								
Nein	29/90 (32,2%)	NA [6,24; NA]	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	11,41 [1,47; 88,51] p=0,0046	8,06 [1,15; 56,26] p=0,0354	28,20% [15,90%; 40,60%] p<0,0001	8,46 [1,15; 62,15] p=0,0358
Ja	7/30 (23,3%)	NA [3,98; NA]	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	23,30% [8,20%; 38,50%] p=0,0025	NA [NA; NA] NA
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9889								
Ja	26/89 (29,2%)	NA [6,24; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	29,20% [19,80%; 38,70%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nein	10/31 (32,3%)	NA [4,21; NA]	1/6 (16,7%)	NA [0,76; NA]	2,38 [0,24; 23,17] p=0,4506	1,94 [0,30; 12,44] p=0,4866	15,60% [-18,50%; 49,70%] p=0,3696	1,45 [0,18; 11,48] p=0,7224
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9907								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Männlich	23/83 (27,7%)	NA [7,59; NA]	1/33 (3,0%)	NA [NA; NA]	12,27 [1,58; 95,06] p=0,0032	9,14 [1,29; 64,99] p=0,0270	24,70% [13,40%; 35,90%] p<0,0001	6,86 [0,93; 50,79] p=0,0595
Weiblich	13/37 (35,1%)	6,24 [4,21; NA]	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	35,10% [19,80%; 50,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,9903								
Untere Harnwege	23/82 (28,0%)	NA [5,78; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,00% [18,30%; 37,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Obere Harnwege	13/38 (34,2%)	NA [6,24; NA]	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	6,76 [0,79; 57,54] p=0,0532	4,79 [0,69; 33,31] p=0,1134	27,10% [6,80%; 47,30%] p=0,0088	3,09 [0,40; 23,69] p=0,2786
Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9999								
CPS < 10	25/77 (32,5%)	8,18 [5,78; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	32,50% [22,00%; 42,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
CPS ≥ 10	1/7 (14,3%)	NA [0,89; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [-11,60%; 40,20%] p=0,2801	NA [NA; NA] NA
Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,9916								
< 65 Jahre	21/71 (29,6%)	NA [6,01; NA]	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	13,86 [1,78; 108,06] p=0,0018	10,06 [1,41; 71,68] p=0,0213	26,60% [14,60%; 38,70%] p<0,0001	8,32 [1,12; 61,88] p=0,0385
< 65 Jahre	15/49 (30,6%)	8,18 [5,78; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,60% [17,70%; 43,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999								
Weiß	23/73 (31,5%)	7,59 [5,78; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	31,50% [20,90%; 42,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Asiatisch	8/33 (24,2%)	NA [6,24; NA]	1/5 (20,0%)	NA [0,76; NA]	1,28 [0,12; 13,18] p=0,8374	1,21 [0,19; 7,74] p=0,8388	4,20% [-33,70%; 42,20%] p=0,8267	0,90 [0,11; 7,25] p=0,9211
Andere	5/14 (35,7%)	NA [1,97; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	35,70% [10,60%; 60,80%] p=0,0053	NA [NA; NA] NA
Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,9869								
Ja	21/61 (34,4%)	NA [5,19; NA]	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	34,40% [22,50%; 46,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nein	15/59 (25,4%)	NA [7,59; NA]	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	6,82 [0,84; 55,24] p=0,0434	5,34 [0,75; 37,98] p=0,0943	20,70% [6,30%; 35,00%] p=0,0048	4,07 [0,54; 30,94] p=0,1749
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; PT: Preferred Term; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

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

Tabelle 4-45 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PT Asthenie – Jegliche UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>Asthenie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	17/120 (14,2%)	NA [NA; NA]	16/44 (36,4%)	NA [2,10; NA]	0,38 [0,17; 0,86] p=0,0152	0,49 [0,27; 0,87] p=0,0148	-18,50% [-34,80%; -2,20%] p=0,0257	0,33 [0,16; 0,68] p=0,0026
<i>Asthenie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9876</i>								
0-1	16/110 (14,5%)	NA [NA; NA]	16/41 (39,0%)	NA [2,07; NA]	0,27 [0,12; 0,60] p=0,0011	0,37 [0,21; 0,67] p=0,0011	-24,50% [-40,80%; -8,20%] p=0,0033	0,24 [0,12; 0,48] p<0,0001
2	1/10 (10,0%)	NA [0,49; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [-8,60%; 28,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] NA
<i>Asthenie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,2152</i>								
≥ 10 g/dL	12/99 (12,1%)	NA [NA; NA]	14/37 (37,8%)	3,55 [2,07; NA]	0,23 [0,09; 0,56] p=0,0007	0,32 [0,16; 0,63] p=0,0009	-25,70% [-42,60%; -8,80%] p=0,0029	0,19 [0,08; 0,42] p<0,0001
< 10 g/dL	5/21 (23,8%)	NA [1,81; NA]	2/7 (28,6%)	NA [0,49; NA]	0,78 [0,11; 5,34] p=0,8046	0,83 [0,21; 3,38] p=0,7984	-4,80% [-42,90%; 33,30%] p=0,8065	0,65 [0,12; 3,37] p=0,6030
<i>Asthenie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,5301</i>								
Nein	14/95 (14,7%)	NA [17,28; NA]	9/27 (33,3%)	NA [2,07; NA]	0,35 [0,13; 0,92] p=0,0299	0,44 [0,21; 0,91] p=0,0263	-18,60% [-37,80%; 0,60%] p=0,0571	0,29 [0,12; 0,69] p=0,0049
Ja	3/25 (12,0%)	NA [NA; NA]	7/17 (41,2%)	3,55 [0,49; NA]	0,20 [0,04; 0,91] p=0,0313	0,29 [0,09; 0,97] p=0,0447	-29,20% [-55,80%; -2,50%] p=0,0318	0,18 [0,04; 0,70] p=0,0139

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>Asthenie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,3869</i>								
Mutation	12/96 (12,5%)	NA [17,28; NA]	14/37 (37,8%)	NA [2,07; NA]	0,23 [0,10; 0,58] p=0,0010	0,33 [0,17; 0,65] p=0,0012	-25,30% [-42,30%; -8,40%] p=0,0034	0,20 [0,09; 0,44] p<0,0001
Translokation	4/21 (19,0%)	NA [8,35; NA]	2/7 (28,6%)	NA [1,64; NA]	0,59 [0,08; 4,21] p=0,6015	0,67 [0,15; 2,89] p=0,5878	-9,50% [-47,00%; 27,90%] p=0,6181	0,38 [0,06; 2,31] p=0,2940
<i>Asthenie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,7738</i>								
Nein	13/90 (14,4%)	NA [17,28; NA]	9/25 (36,0%)	NA [2,10; NA]	0,30 [0,11; 0,82] p=0,0158	0,40 [0,19; 0,83] p=0,0136	-21,60% [-41,70%; -1,40%] p=0,0362	0,28 [0,12; 0,67] p=0,0040
Ja	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	7/19 (36,8%)	3,55 [1,64; NA]	0,26 [0,07; 1,08] p=0,0572	0,36 [0,12; 1,07] p=0,0665	-23,50% [-48,40%; 1,40%] p=0,0639	0,20 [0,06; 0,69] p=0,0112
<i>Asthenie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,7116</i>								
Ja	12/89 (13,5%)	NA [NA; NA]	14/38 (36,8%)	NA [2,10; NA]	0,27 [0,11; 0,66] p=0,0029	0,37 [0,19; 0,72] p=0,0033	-23,40% [-40,30%; -6,50%] p=0,0067	0,25 [0,11; 0,54] p=0,0005
Nein	5/31 (16,1%)	17,28 [17,28; NA]	2/6 (33,3%)	NA [0,82; NA]	0,39 [0,06; 2,70] p=0,3313	0,48 [0,12; 1,94] p=0,3051	-17,20% [-57,10%; 22,70%] p=0,3978	0,27 [0,05; 1,47] p=0,1285
<i>Asthenie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2654</i>								
Männlich	9/83 (10,8%)	NA [17,28; NA]	12/33 (36,4%)	3,55 [2,07; NA]	0,21 [0,08; 0,57] p=0,0013	0,30 [0,14; 0,64] p=0,0019	-25,50% [-43,20%; -7,80%] p=0,0048	0,16 [0,06; 0,40] p<0,0001

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Weiblich	8/37 (21,6%)	NA [NA; NA]	4/11 (36,4%)	NA [0,23; NA]	0,48 [0,11; 2,07] p=0,3266	0,59 [0,22; 1,61] p=0,3052	-14,70% [-46,10%; 16,60%] p=0,3570	0,44 [0,13; 1,47] p=0,1815
Asthenie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,4107								
Untere Harnwege	13/82 (15,9%)	NA [NA; NA]	11/30 (36,7%)	NA [2,07; NA]	0,33 [0,13; 0,84] p=0,0180	0,43 [0,22; 0,86] p=0,0165	-20,80% [-39,80%; -1,80%] p=0,0315	0,30 [0,13; 0,68] p=0,0037
Obere Harnwege	4/38 (10,5%)	NA [17,28; NA]	5/14 (35,7%)	NA [0,49; NA]	0,21 [0,05; 0,95] p=0,0349	0,29 [0,09; 0,94] p=0,0395	-25,20% [-52,10%; 1,70%] p=0,0668	0,15 [0,04; 0,65] p=0,0109
Asthenie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,7327								
CPS < 10	14/77 (18,2%)	NA [17,28; NA]	11/29 (37,9%)	NA [1,64; NA]	0,36 [0,14; 0,94] p=0,0336	0,48 [0,25; 0,93] p=0,0300	-19,70% [-39,40%; -0,10%] p=0,0488	0,30 [0,13; 0,68] p=0,0036
CPS ≥ 10	1/7 (14,3%)	NA [1,28; NA]	1/4 (25,0%)	NA [0,82; NA]	0,50 [0,02; 11,09] p=0,6726	0,57 [0,05; 6,86] p=0,6589	-10,70% [-60,40%; 39,00%] p=0,6728	0,49 [0,03; 7,97] p=0,6198
Asthenie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,0497								
< 65 Jahre	10/49 (20,4%)	NA [17,28; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,64; NA]	1,03 [0,19; 5,60] p=0,9769	1,02 [0,26; 3,96] p=0,9767	0,40% [-26,80%; 27,60%] p=0,9766	0,76 [0,16; 3,56] p=0,7324
< 65 Jahre	7/71 (9,9%)	NA [NA; NA]	14/34 (41,2%)	3,55 [0,82; NA]	0,16 [0,06; 0,44] p=0,0002	0,24 [0,11; 0,54] p=0,0005	-31,30% [-49,30%; -13,40%] p=0,0006	0,15 [0,06; 0,39] p<0,0001
Asthenie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9864								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Weiß	11/73 (15,1%)	NA [17,28; NA]	9/24 (37,5%)	NA [1,64; NA]	0,30 [0,10; 0,84] p=0,0191	0,40 [0,19; 0,85] p=0,0173	-22,40% [-43,50%; -1,40%] p=0,0366	0,28 [0,11; 0,68] p=0,0051
Asiatisch	3/33 (9,1%)	NA [NA; NA]	1/5 (20,0%)	NA [3,06; NA]	0,40 [0,03; 4,83] p=0,4648	0,46 [0,06; 3,56] p=0,4528	-10,90% [-47,30%; 25,50%] p=0,5570	0,38 [0,04; 3,73] p=0,4080
Andere	3/14 (21,4%)	NA [2,79; NA]	6/15 (40,0%)	2,07 [0,23; NA]	0,41 [0,08; 2,11] p=0,2885	0,54 [0,17; 1,74] p=0,2995	-18,60% [-51,40%; 14,20%] p=0,2673	0,29 [0,07; 1,22] p=0,0916
Asthenie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,0872								
Nein	11/59 (18,6%)	NA [17,28; NA]	6/21 (28,6%)	NA [1,64; NA]	0,57 [0,18; 1,81] p=0,3426	0,65 [0,28; 1,54] p=0,3312	-9,90% [-31,70%; 11,80%] p=0,3705	0,43 [0,16; 1,21] p=0,1093
Ja	6/61 (9,8%)	NA [NA; NA]	10/23 (43,5%)	3,55 [0,76; NA]	0,14 [0,04; 0,46] p=0,0005	0,23 [0,09; 0,55] p=0,0011	-33,60% [-55,20%; -12,00%] p=0,0023	0,13 [0,05; 0,38] p=0,0001
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; PT: Preferred Term; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

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

Tabelle 4-46 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PT Alaninaminotransferase erhöht – Jegliche UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Alaninaminotransferase erhöht (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	30/120 (25,0%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	5,54 [1,51; 20,33] p=0,0062	4,24 [1,27; 14,20] p=0,0189	20,30% [9,00%; 31,50%] p=0,0004	3,64 [1,10; 12,10] p=0,0347
Alaninaminotransferase erhöht (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9925								
0-1	29/110 (26,4%)	NA [NA; NA]	3/41 (7,3%)	NA [NA; NA]	4,54 [1,30; 15,82] p=0,0111	3,60 [1,16; 11,19] p=0,0266	19,00% [7,60%; 30,50%] p=0,0011	3,17 [0,97; 10,43] p=0,0569
2	1/10 (10,0%)	NA [0,49; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [-8,60%; 28,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] NA
Alaninaminotransferase erhöht (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,1180								
≥ 10 g/dL	28/99 (28,3%)	NA [NA; NA]	2/37 (5,4%)	NA [NA; NA]	6,90 [1,55; 30,64] p=0,0043	5,23 [1,31; 20,88] p=0,0191	22,90% [11,40%; 34,40%] p<0,0001	4,61 [1,10; 19,37] p=0,0369
< 10 g/dL	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]	1/7 (14,3%)	NA [0,03; NA]	0,63 [0,05; 8,25] p=0,7290	0,67 [0,07; 6,28] p=0,7231	-4,80% [-33,60%; 24,00%] p=0,7459	0,55 [0,05; 6,12] p=0,6264
Alaninaminotransferase erhöht (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,2340								
Nein	25/95 (26,3%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	9,29 [1,20; 72,05] p=0,0117	7,11 [1,01; 50,07] p=0,0490	22,60% [11,20%; 34,00%] p<0,0001	6,35 [0,86; 46,84] p=0,0700

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Ja	5/25 (20,0%)	NA [NA; NA]	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,32; 11,02] p=0,4874	1,70 [0,37; 7,77] p=0,4937	8,20% [-13,70%; 30,20%] p=0,4615	1,57 [0,30; 8,13] p=0,5883
Alaninaminotransferase erhöht (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,9898								
Mutation	26/96 (27,1%)	NA [NA; NA]	3/37 (8,1%)	NA [NA; NA]	4,21 [1,19; 14,89] p=0,0180	3,34 [1,07; 10,38] p=0,0370	19,00% [6,50%; 31,50%] p=0,0029	2,85 [0,86; 9,42] p=0,0862
Translokation	4/21 (19,0%)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,00% [2,30%; 35,80%] p=0,0262	NA [NA; NA] NA
Alaninaminotransferase erhöht (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,8893								
Nein	24/90 (26,7%)	NA [NA; NA]	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	4,18 [0,92; 19,09] p=0,0494	3,33 [0,84; 13,15] p=0,0856	18,70% [4,60%; 32,70%] p=0,0091	3,26 [0,77; 13,78] p=0,1088
Ja	6/30 (20,0%)	NA [4,17; NA]	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	4,50 [0,50; 40,75] p=0,1551	3,80 [0,49; 29,15] p=0,1991	14,70% [-2,70%; 32,20%] p=0,0985	2,46 [0,29; 20,68] p=0,4076
Alaninaminotransferase erhöht (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9907								
Ja	25/89 (28,1%)	NA [NA; NA]	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	4,56 [1,28; 16,17] p=0,0123	3,56 [1,14; 11,08] p=0,0285	20,20% [7,50%; 32,90%] p=0,0018	3,17 [0,96; 10,50] p=0,0593
Nein	5/31 (16,1%)	NA [7,62; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,10% [3,20%; 29,10%] p=0,0146	NA [NA; NA] NA
Alaninaminotransferase erhöht (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9378								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Männlich	19/83 (22,9%)	NA [NA; NA]	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	4,60 [1,01; 21,02] p=0,0344	3,78 [0,93; 15,32] p=0,0628	16,80% [4,70%; 29,00%] p=0,0067	2,96 [0,69; 12,73] p=0,1452
Weiblich	11/37 (29,7%)	NA [4,17; NA]	1/11 (9,1%)	NA [NA; NA]	4,23 [0,48; 37,17] p=0,1696	3,27 [0,47; 22,61] p=0,2297	20,60% [-1,80%; 43,10%] p=0,0720	3,22 [0,41; 24,95] p=0,2634
Alaninaminotransferase erhöht (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,4079								
Untere Harnwege	17/82 (20,7%)	NA [NA; NA]	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	7,58 [0,96; 59,73] p=0,0271	6,22 [0,86; 44,73] p=0,0694	17,40% [6,50%; 28,30%] p=0,0017	5,42 [0,72; 40,80] p=0,1005
Obere Harnwege	13/38 (34,2%)	NA [7,62; NA]	2/14 (14,3%)	NA [NA; NA]	3,12 [0,60; 16,09] p=0,1636	2,40 [0,62; 9,30] p=0,2071	19,90% [-3,80%; 43,70%] p=0,0999	2,07 [0,47; 9,18] p=0,3395
Alaninaminotransferase erhöht (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9910								
CPS < 10	21/77 (27,3%)	NA [7,62; NA]	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	5,06 [1,11; 23,18] p=0,0239	3,96 [0,99; 15,81] p=0,0519	20,40% [6,80%; 33,90%] p=0,0032	3,41 [0,80; 14,55] p=0,0980
CPS ≥ 10	2/7 (28,6%)	NA [1,38; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [-4,90%; 62,00%] p=0,0943	NA [NA; NA] NA
Alaninaminotransferase erhöht (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,9681								
< 65 Jahre	15/49 (30,6%)	NA [7,62; NA]	1/10 (10,0%)	NA [0,69; NA]	3,97 [0,46; 34,20] p=0,1852	3,06 [0,46; 20,60] p=0,2501	20,60% [-2,00%; 43,20%] p=0,0743	2,87 [0,38; 21,77] p=0,3069
< 65 Jahre	15/71 (21,1%)	NA [NA; NA]	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	4,29 [0,92; 19,95] p=0,0483	3,59 [0,87; 14,82] p=0,0771	15,20% [2,90%; 27,60%] p=0,0156	2,97 [0,68; 13,01] p=0,1485

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Alaninaminotransferase erhöht (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999								
Weiß	22/73 (30,1%)	NA [7,62; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	4,75 [1,03; 21,95] p=0,0327	3,62 [0,92; 14,26] p=0,0663	21,80% [6,50%; 37,10%] p=0,0051	3,51 [0,82; 14,97] p=0,0903
Asiatisch	8/33 (24,2%)	NA [NA; NA]	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	24,20% [9,60%; 38,90%] p=0,0012	NA [NA; NA] NA
Andere	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,70% [-19,30%; 6,00%] p=0,3006	NA [NA; NA] p=0,9984
Alaninaminotransferase erhöht (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,6000								
Nein	16/59 (27,1%)	NA [7,62; NA]	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	7,44 [0,92; 60,09] p=0,0326	5,70 [0,80; 40,35] p=0,0816	22,40% [7,80%; 36,90%] p=0,0026	4,44 [0,59; 33,58] p=0,1486
Ja	14/61 (23,0%)	NA [NA; NA]	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	3,13 [0,65; 15,01] p=0,1403	2,64 [0,65; 10,72] p=0,1748	14,30% [-1,40%; 29,90%] p=0,0736	2,43 [0,55; 10,70] p=0,2401
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; PT: Preferred Term; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

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

Tabelle 4-47 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PT Geschmacksstörung – Jegliche UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>Geschmacksstörung (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	35/120 (29,2%)	NA [17,48; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	7,64 [1,72; 33,94] p=0,0025	5,68 [1,44; 22,40] p=0,0131	22,60% [11,60%; 33,60%] p<0,0001	5,28 [1,25; 22,34] p=0,0239
<i>Geschmacksstörung (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9920</i>								
0-1	33/110 (30,0%)	NA [17,48; NA]	2/41 (4,9%)	NA [NA; NA]	8,36 [1,91; 36,65] p=0,0012	6,15 [1,54; 24,48] p=0,0100	25,10% [14,30%; 35,90%] p<0,0001	5,82 [1,40; 24,28] p=0,0156
2	2/10 (20,0%)	NA [0,36; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-4,80%; 44,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] NA
<i>Geschmacksstörung (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,9901</i>								
≥ 10 g/dL	31/99 (31,3%)	NA [17,48; NA]	2/37 (5,4%)	NA [NA; NA]	7,98 [1,80; 35,29] p=0,0018	5,79 [1,46; 23,01] p=0,0125	25,90% [14,20%; 37,60%] p<0,0001	5,35 [1,28; 22,39] p=0,0215
< 10 g/dL	4/21 (19,0%)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,00% [2,30%; 35,80%] p=0,0262	NA [NA; NA] NA
<i>Geschmacksstörung (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,9894</i>								
Nein	29/95 (30,5%)	NA [NA; NA]	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA]	5,49 [1,22; 24,74] p=0,0153	4,12 [1,05; 16,18] p=0,0424	23,10% [9,60%; 36,70%] p=0,0008	3,96 [0,94; 16,58] p=0,0600
Ja	6/25 (24,0%)	17,48 [NA; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	24,00% [7,30%; 40,70%] p=0,0050	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>Geschmacksstörung (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,9891</i>								
Mutation	28/96 (29,2%)	17,48 [17,48; NA]	2/37 (5,4%)	NA [NA; NA]	7,21 [1,62; 32,02] p=0,0034	5,40 [1,35; 21,52] p=0,0169	23,80% [12,10%; 35,40%] p<0,0001	4,84 [1,15; 20,34] p=0,0313
Translokation	7/21 (33,3%)	NA [1,31; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [13,20%; 53,50%] p=0,0012	NA [NA; NA] NA
<i>Geschmacksstörung (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,6295</i>								
Nein	28/90 (31,1%)	NA [17,48; NA]	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	10,84 [1,40; 84,16] p=0,0060	7,78 [1,11; 54,38] p=0,0387	27,10% [14,80%; 39,40%] p<0,0001	7,76 [1,06; 57,02] p=0,0440
Ja	7/30 (23,3%)	NA [NA; NA]	1/19 (5,3%)	NA [2,20; NA]	5,48 [0,62; 48,67] p=0,0989	4,43 [0,59; 33,25] p=0,1475	18,10% [-0,10%; 36,20%] p=0,0512	3,82 [0,47; 31,19] p=0,2114
<i>Geschmacksstörung (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,2623</i>								
Ja	23/89 (25,8%)	NA [17,48; NA]	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	12,89 [1,67; 99,38] p=0,0023	9,82 [1,38; 70,12] p=0,0227	23,20% [12,80%; 33,60%] p<0,0001	9,32 [1,26; 69,06] p=0,0289
Nein	12/31 (38,7%)	NA [2,07; NA]	1/6 (16,7%)	NA [0,10; NA]	3,16 [0,33; 30,43] p=0,3072	2,32 [0,37; 14,67] p=0,3702	22,00% [-12,40%; 56,40%] p=0,2091	1,80 [0,23; 13,89] p=0,5722
<i>Geschmacksstörung (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2978</i>								
Männlich	27/83 (32,5%)	17,48 [17,48; NA]	1/33 (3,0%)	NA [NA; NA]	15,43 [2,00; 118,97] p=0,0009	10,73 [1,52; 75,81] p=0,0173	29,50% [17,80%; 41,20%] p<0,0001	9,69 [1,32; 71,37] p=0,0258

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Weiblich	8/37 (21,6%)	NA [NA; NA]	1/11 (9,1%)	NA [NA; NA]	2,76 [0,31; 24,89] p=0,3549	2,38 [0,33; 17,00] p=0,3879	12,50% [-9,00%; 34,10%] p=0,2545	2,26 [0,28; 18,05] p=0,4431
Geschmacksstörung (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,9900								
Untere Harnwege	22/82 (26,8%)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	5,13 [1,13; 23,36] p=0,0219	4,02 [1,01; 16,09] p=0,0489	20,20% [7,10%; 33,30%] p=0,0026	3,84 [0,90; 16,36] p=0,0684
Obere Harnwege	13/38 (34,2%)	NA [17,48; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	34,20% [19,10%; 49,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Geschmacksstörung (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,0976								
CPS < 10	23/77 (29,9%)	NA [17,48; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	11,93 [1,53; 92,96] p=0,0039	8,66 [1,23; 61,25] p=0,0305	26,40% [14,20%; 38,60%] p<0,0001	7,63 [1,03; 56,56] p=0,0467
CPS ≥ 10	1/7 (14,3%)	NA [0,95; NA]	1/4 (25,0%)	NA [0,10; NA]	0,50 [0,02; 11,09] p=0,6726	0,57 [0,05; 6,86] p=0,6589	-10,70% [-60,40%; 39,00%] p=0,6728	0,49 [0,03; 7,97] p=0,6198
Geschmacksstörung (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,9915								
< 65 Jahre	23/71 (32,4%)	17,48 [17,48; NA]	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	7,67 [1,69; 34,79] p=0,0030	5,51 [1,38; 22,02] p=0,0158	26,50% [13,10%; 40,00%] p=0,0001	5,11 [1,20; 21,72] p=0,0270
< 65 Jahre	12/49 (24,5%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	24,50% [12,40%; 36,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Geschmacksstörung (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Weiß	18/73 (24,7%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	3,60 [0,77; 16,83] p=0,0880	2,96 [0,74; 11,83] p=0,1251	16,30% [1,50%; 31,20%] p=0,0310	2,67 [0,62; 11,54] p=0,1882
Asiatisch	12/33 (36,4%)	NA [2,40; NA]	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	36,40% [20,00%; 52,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Andere	5/14 (35,7%)	NA [0,69; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	35,70% [10,60%; 60,80%] p=0,0053	NA [NA; NA] NA
Geschmacksstörung (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,9867								
Nein	20/59 (33,9%)	NA [4,17; NA]	2/21 (9,5%)	NA [NA; NA]	4,87 [1,03; 23,04] p=0,0328	3,56 [0,91; 13,95] p=0,0684	24,40% [7,00%; 41,80%] p=0,0061	3,03 [0,71; 12,97] p=0,1358
Ja	15/61 (24,6%)	NA [17,48; NA]	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	24,60% [13,80%; 35,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; PT: Preferred Term; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

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

Tabelle 4-48 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PT Anämie – Jegliche UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Anämie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	30/120 (25,0%)	21,75 [21,75; NA]	17/44 (38,6%)	2,10 [1,18; NA]	0,52 [0,24; 1,14] p=0,1048	0,65 [0,39; 1,08] p=0,0968	-13,50% [-30,30%; 3,20%] p=0,1127	0,29 [0,15; 0,56] p=0,0002
Anämie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9874								
0-1	29/110 (26,4%)	21,75 [7,69; NA]	17/41 (41,5%)	2,10 [1,18; NA]	0,51 [0,24; 1,07] p=0,0739	0,64 [0,39; 1,03] p=0,0641	-15,10% [-32,30%; 2,10%] p=0,0850	0,32 [0,17; 0,59] p=0,0003
2	1/10 (10,0%)	NA [2,86; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [-8,60%; 28,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] NA
Anämie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,1069								
≥ 10 g/dL	22/99 (22,2%)	NA [21,75; NA]	15/37 (40,5%)	1,84 [1,18; NA]	0,42 [0,19; 0,94] p=0,0333	0,55 [0,32; 0,94] p=0,0281	-18,30% [-36,10%; -0,50%] p=0,0439	0,23 [0,12; 0,46] p<0,0001
< 10 g/dL	8/21 (38,1%)	NA [1,45; NA]	2/7 (28,6%)	NA [0,72; NA]	1,54 [0,24; 9,90] p=0,6547	1,33 [0,37; 4,85] p=0,6625	9,50% [-29,90%; 48,90%] p=0,6356	0,98 [0,20; 4,69] p=0,9778
Anämie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,0299								
Nein	25/95 (26,3%)	NA [7,69; NA]	8/27 (29,6%)	NA [1,18; NA]	0,85 [0,33; 2,18] p=0,7334	0,89 [0,45; 1,74] p=0,7293	-3,30% [-22,70%; 16,10%] p=0,7373	0,54 [0,24; 1,21] p=0,1329
Ja	5/25 (20,0%)	21,75 [6,90; 21,75]	9/17 (52,9%)	1,28 [0,72; NA]	0,22 [0,06; 0,87] p=0,0281	0,38 [0,15; 0,93] p=0,0346	-32,90% [-61,40%; -4,50%] p=0,0232	0,09 [0,02; 0,34] p=0,0004

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Anämie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,6961								
Mutation	25/96 (26,0%)	21,75 [7,69; NA]	14/37 (37,8%)	NA [1,18; NA]	0,58 [0,26; 1,29] p=0,1822	0,69 [0,40; 1,17] p=0,1696	-11,80% [-29,70%; 6,10%] p=0,1971	0,34 [0,17; 0,66] p=0,0016
Translokation	5/21 (23,8%)	NA [6,21; NA]	3/7 (42,9%)	2,10 [0,13; NA]	0,42 [0,07; 2,53] p=0,3428	0,56 [0,18; 1,75] p=0,3154	-19,00% [-60,00%; 21,90%] p=0,3618	0,25 [0,06; 1,11] p=0,0685
Anämie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,8431								
Nein	22/90 (24,4%)	NA [21,75; NA]	11/25 (44,0%)	2,10 [1,28; NA]	0,41 [0,16; 1,04] p=0,0569	0,56 [0,31; 0,98] p=0,0441	-19,60% [-40,90%; 1,80%] p=0,0731	0,31 [0,15; 0,66] p=0,0022
Ja	8/30 (26,7%)	6,90 [5,52; NA]	6/19 (31,6%)	1,18 [1,12; NA]	0,79 [0,22; 2,78] p=0,7136	0,84 [0,35; 2,05] p=0,7093	-4,90% [-31,10%; 21,30%] p=0,7134	0,18 [0,05; 0,68] p=0,0112
Anämie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,2022								
Ja	22/89 (24,7%)	21,75 [7,69; NA]	16/38 (42,1%)	1,84 [1,18; NA]	0,45 [0,20; 1,01] p=0,0510	0,59 [0,35; 0,99] p=0,0447	-17,40% [-35,50%; 0,70%] p=0,0594	0,23 [0,12; 0,46] p<0,0001
Nein	8/31 (25,8%)	NA [5,52; NA]	1/6 (16,7%)	NA [0,72; NA]	1,74 [0,18; 17,22] p=0,6375	1,55 [0,23; 10,21] p=0,6496	9,10% [-24,40%; 42,70%] p=0,5935	1,23 [0,15; 9,96] p=0,8472
Anämie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6637								
Männlich	21/83 (25,3%)	21,75 [7,39; NA]	11/33 (33,3%)	NA [1,12; NA]	0,68 [0,28; 1,63] p=0,3846	0,76 [0,41; 1,39] p=0,3740	-8,00% [-26,60%; 10,60%] p=0,3975	0,34 [0,16; 0,74] p=0,0062

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Weiblich	9/37 (24,3%)	NA [5,52; NA]	6/11 (54,5%)	1,84 [0,72; NA]	0,27 [0,07; 1,09] p=0,0603	0,45 [0,20; 0,98] p=0,0434	-30,20% [-62,70%; 2,30%] p=0,0685	0,25 [0,09; 0,72] p=0,0102
Anämie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,7830								
Untere Harnwege	20/82 (24,4%)	NA [7,39; NA]	12/30 (40,0%)	2,10 [1,12; NA]	0,48 [0,20; 1,18] p=0,1069	0,61 [0,34; 1,09] p=0,0950	-15,60% [-35,50%; 4,20%] p=0,1231	0,34 [0,16; 0,70] p=0,0035
Obere Harnwege	10/38 (26,3%)	NA [21,75; NA]	5/14 (35,7%)	NA [0,72; NA]	0,64 [0,17; 2,38] p=0,5111	0,74 [0,30; 1,78] p=0,4971	-9,40% [-38,10%; 19,30%] p=0,5216	0,23 [0,07; 0,74] p=0,0141
Anämie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9882								
CPS < 10	19/77 (24,7%)	NA [21,75; NA]	11/29 (37,9%)	2,10 [1,12; NA]	0,54 [0,21; 1,33] p=0,1789	0,65 [0,35; 1,19] p=0,1654	-13,30% [-33,40%; 6,90%] p=0,1965	0,29 [0,13; 0,63] p=0,0018
CPS ≥ 10	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/4 (25,0%)	NA [0,72; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-67,40%; 17,40%] p=0,2482	NA [NA; NA] p=0,9984
Anämie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,1016								
< 65 Jahre	19/71 (26,8%)	21,75 [7,69; NA]	11/34 (32,4%)	NA [1,28; NA]	0,76 [0,31; 1,86] p=0,5547	0,83 [0,45; 1,54] p=0,5485	-5,60% [-24,40%; 13,20%] p=0,5598	0,41 [0,19; 0,89] p=0,0244
< 65 Jahre	11/49 (22,4%)	NA [7,39; NA]	6/10 (60,0%)	1,18 [0,03; NA]	0,19 [0,05; 0,81] p=0,0178	0,37 [0,18; 0,77] p=0,0079	-37,60% [-70,10%; -5,00%] p=0,0237	0,16 [0,06; 0,46] p=0,0006
Anämie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,4003								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Weiß	16/73 (21,9%)	NA [7,69; NA]	11/24 (45,8%)	1,38 [1,12; NA]	0,33 [0,13; 0,88] p=0,0241	0,48 [0,26; 0,88] p=0,0185	-23,90% [-46,00%; -1,80%] p=0,0337	0,23 [0,10; 0,51] p=0,0003
Asiatisch	11/33 (33,3%)	21,75 [5,52; NA]	1/5 (20,0%)	NA [1,28; NA]	2,00 [0,20; 20,10] p=0,5553	1,67 [0,27; 10,27] p=0,5819	13,30% [-25,20%; 51,90%] p=0,4981	1,00 [0,13; 7,93] p=0,9993
Andere	3/14 (21,4%)	NA [5,52; NA]	5/15 (33,3%)	NA [0,49; NA]	0,55 [0,10; 2,89] p=0,4812	0,64 [0,19; 2,20] p=0,4822	-11,90% [-44,00%; 20,20%] p=0,4674	0,39 [0,09; 1,79] p=0,2285
Anämie (Signifikante PT - Jegliche UE), Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,6079								
Ja	18/61 (29,5%)	21,75 [7,39; NA]	11/23 (47,8%)	2,10 [0,72; NA]	0,46 [0,17; 1,22] p=0,1175	0,62 [0,35; 1,10] p=0,1008	-18,30% [-41,70%; 5,10%] p=0,1250	0,26 [0,12; 0,57] p=0,0007
Nein	12/59 (20,3%)	NA [NA; NA]	6/21 (28,6%)	NA [1,18; NA]	0,64 [0,20; 2,00] p=0,4407	0,71 [0,31; 1,66] p=0,4300	-8,20% [-30,10%; 13,60%] p=0,4609	0,38 [0,14; 1,04] p=0,0590
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; PT: Preferred Term; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

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

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Keine signifikanten PT.

Schwerwiegende UE

Keine signifikanten PT.

UE, die zum Therapieabbruch führen

Keine signifikanten PT.

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

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zentrale seröse Retinopathie – RCTTabelle 4-49 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zentrale seröse Retinopathie – Jegliche UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE – Zentrale seröse Retinopathie, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	21/120 (17,5%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,30% [11,50%; 27,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE – Zentrale seröse Retinopathie, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,9999</i>								
< 65 Jahre	6/49 (12,2%)	NA [NA; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,20% [3,10%; 21,40%] p=0,0089	NA [NA; NA] NA
< 65 Jahre	15/71 (21,1%)	NA [NA; NA]	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	21,10% [11,60%; 30,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE – Zentrale seröse Retinopathie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9996</i>								
Männlich	19/83 (22,9%)	NA [NA; NA]	0/33 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,90% [13,90%; 31,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Weiblich	2/37 (5,4%)	NA [NA; NA]	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40% [-1,90%; 12,70%] p=0,1459	NA [NA; NA] NA
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE – Zentrale seröse Retinopathie, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9978</i>								
CPS ≥ 10	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
CPS < 10	15/77 (19,5%)	NA [NA; NA]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,50% [10,60%; 28,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE – Zentrale seröse Retinopathie, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9985								
0-1	21/110 (19,1%)	NA [NA; NA]	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,10% [11,70%; 26,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
2	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE – Zentrale seröse Retinopathie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=1,0000								
Asiatisch	5/33 (15,2%)	NA [NA; NA]	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,20% [2,90%; 27,40%] p=0,0152	NA [NA; NA] NA
Weiß	12/73 (16,4%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,40% [7,90%; 24,90%] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
Andere	4/14 (28,6%)	NA [1,74; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [4,90%; 52,20%] p=0,0180	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE – Zentrale seröse Retinopathie, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,9997								
< 10 g/dL	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,80% [-4,30%; 13,90%] p=0,3055	NA [NA; NA] NA
≥ 10 g/dL	20/99 (20,2%)	NA [NA; NA]	0/37 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,20% [12,30%; 28,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE – Zentrale seröse Retinopathie, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=1,0000								
Ja	15/89 (16,9%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,90% [9,10%; 24,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nein	6/31 (19,4%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,40% [5,40%; 33,30%] p=0,0064	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE – Zentrale seröse Retinopathie, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,9999								
Ja	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30% [1,20%; 25,50%] p=0,0317	NA [NA; NA] NA
Nein	17/90 (18,9%)	NA [NA; NA]	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,90% [10,80%; 27,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE – Zentrale seröse Retinopathie, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,9999								
Ja	13/61 (21,3%)	NA [NA; NA]	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	21,30% [11,00%; 31,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nein	8/59 (13,6%)	NA [NA; NA]	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,60% [4,80%; 22,30%] p=0,0023	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE – Zentrale seröse Retinopathie, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,9999								
Ja	3/25 (12,0%)	NA [NA; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,00% [-0,70%; 24,70%] p=0,0648	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	18/95 (18,9%)	NA [NA; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,90% [11,10%; 26,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE – Zentrale seröse Retinopathie, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=1,0000								
Obere Harnwege	6/38 (15,8%)	NA [NA; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,80% [4,20%; 27,40%] p=0,0076	NA [NA; NA] NA
Untere Harnwege	15/82 (18,3%)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,30% [9,90%; 26,70%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE – Zentrale seröse Retinopathie, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,9999								
Translokation	3/21 (14,3%)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [-0,70%; 29,30%] p=0,0614	NA [NA; NA] NA
Mutation	18/96 (18,8%)	NA [NA; NA]	0/37 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,80% [10,90%; 26,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
<p>a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)</p>								

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

Es werden keine Subgruppenanalysen für die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Zentrale seröse Retinopathie – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führen* durchgeführt.

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augentoxizität – RCT

Tabelle 4-50 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augentoxizität – Jegliche UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Augentoxizität, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	50/120 (41,7%)	10,05 [3,48; NA]	1/44 (2,3%)	NA [NA; NA]	37,34 [4,62; 301,55] p<0,0001	21,02 [2,71; 162,98] p=0,0036	41,70% [31,10%; 52,20%] p<0,0001	19,09 [2,61; 139,64] p=0,0037
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Augentoxizität, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,9885</i>								
< 65 Jahre	22/49 (44,9%)	NA [2,23; NA]	1/10 (10,0%)	NA [3,94; NA]	7,33 [0,86; 62,41] p=0,0409	4,49 [0,68; 29,57] p=0,1184	34,90% [11,70%; 58,10%] p=0,0032	4,93 [0,66; 36,59] p=0,1188
> 65 Jahre	28/71 (39,4%)	10,05 [3,48; NA]	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	39,40% [28,10%; 50,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Augentoxizität, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9895</i>								
Männlich	35/83 (42,2%)	10,05 [3,29; NA]	1/33 (3,0%)	NA [NA; NA]	23,33 [3,04; 178,99] p<0,0001	13,92 [1,99; 97,46] p=0,0080	39,10% [27,00%; 51,30%] p<0,0001	12,78 [1,75; 93,32] p=0,0120
Weiblich	15/37 (40,5%)	NA [2,79; NA]	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,50% [24,70%; 56,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Augentoxizität, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9903</i>								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
CPS ≥ 10	3/7 (42,9%)	NA [0,69; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,90% [6,20%; 79,50%] p=0,0219	NA [NA; NA] NA
CPS < 10	29/77 (37,7%)	NA [4,37; NA]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	16,92 [2,18; 131,04] p=0,0005	10,92 [1,56; 76,55] p=0,0161	34,20% [21,50%; 46,90%] p<0,0001	9,96 [1,36; 73,21] p=0,0238
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Augentoxizität, Subgruppe: ECOG Performance Status, Interaktion: p=0,9895								
0-1	46/110 (41,8%)	10,05 [3,48; NA]	1/41 (2,4%)	NA [NA; NA]	28,75 [3,81; 216,76] p<0,0001	17,15 [2,44; 120,32] p=0,0043	39,40% [29,00%; 49,70%] p<0,0001	16,98 [2,34; 123,10] p=0,0051
2	4/10 (40,0%)	NA [0,62; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00% [9,60%; 70,40%] p=0,0098	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Augentoxizität, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999								
Asiatisch	14/33 (42,4%)	10,05 [2,60; NA]	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,40% [25,60%; 59,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Weiß	27/73 (37,0%)	NA [4,37; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	13,50 [1,73; 105,68] p=0,0022	8,88 [1,27; 61,89] p=0,0275	32,80% [19,20%; 46,50%] p<0,0001	9,09 [1,24; 66,96] p=0,0302
Andere	9/14 (64,3%)	1,73 [0,53; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	64,30% [39,20%; 89,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Augentoxizität, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,9893								
< 10 g/dL	7/21 (33,3%)	7,72 [2,79; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [13,20%; 53,50%] p=0,0012	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
≥ 10 g/dL	43/99 (43,4%)	10,05 [3,29; NA]	1/37 (2,7%)	NA [NA; NA]	27,64 [3,64; 209,71] p<0,0001	16,07 [2,29; 112,54] p=0,0052	40,70% [29,70%; 51,80%] p<0,0001	16,10 [2,22; 116,92] p=0,0060
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Augentoxizität, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9892								
Ja	38/89 (42,7%)	10,05 [3,45; NA]	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	27,57 [3,62; 209,95] p<0,0001	16,22 [2,31; 113,92] p=0,0051	40,10% [28,60%; 51,50%] p<0,0001	15,43 [2,12; 112,38] p=0,0069
Nein	12/31 (38,7%)	NA [1,87; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	38,70% [21,60%; 55,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Augentoxizität, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,9891								
Ja	12/30 (40,0%)	7,72 [2,10; NA]	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00% [22,50%; 57,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nein	38/90 (42,2%)	NA [3,48; NA]	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	17,54 [2,27; 135,37] p=0,0004	10,56 [1,52; 73,13] p=0,0170	38,20% [25,40%; 51,00%] p<0,0001	11,71 [1,61; 85,31] p=0,0152
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Augentoxizität, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,9870								
Ja	27/61 (44,3%)	7,72 [2,63; NA]	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	17,47 [2,21; 138,00] p=0,0006	10,18 [1,47; 70,66] p=0,0189	39,90% [24,90%; 54,90%] p<0,0001	9,93 [1,35; 73,12] p=0,0242
Nein	23/59 (39,0%)	NA [2,79; NA]	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	39,00% [26,50%; 51,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Augentoxizität, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,9884								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Ja	12/25 (48,0%)	7,72 [1,74; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	48,00% [28,40%; 67,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nein	38/95 (40,0%)	NA [3,48; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	17,33 [2,26; 133,18] p=0,0004	10,80 [1,55; 75,08] p=0,0162	36,30% [24,10%; 48,50%] p<0,0001	10,96 [1,50; 79,86] p=0,0181
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Augentoxizität, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,9896								
Obere Harnwege	16/38 (42,1%)	NA [2,60; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,10% [26,40%; 57,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Untere Harnwege	34/82 (41,5%)	7,72 [3,45; NA]	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	20,54 [2,67; 158,18] p=0,0001	12,44 [1,78; 86,92] p=0,0110	38,10% [25,70%; 50,60%] p<0,0001	12,91 [1,76; 94,38] p=0,0117
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Augentoxizität, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,9885								
Translokation	12/21 (57,1%)	2,10 [1,68; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	57,10% [36,00%; 78,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Mutation	38/96 (39,6%)	NA [4,37; NA]	1/37 (2,7%)	NA [NA; NA]	23,59 [3,10; 179,35] p<0,0001	14,65 [2,09; 102,84] p=0,0069	36,90% [25,80%; 48,00%] p<0,0001	13,78 [1,89; 100,37] p=0,0096

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

Es werden keine Subgruppenanalysen für die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Augentoxizität – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führen* durchgeführt.

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Nageltoxizität – RCT

Tabelle 4-51 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Nageltoxizität – Jegliche UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Nageltoxizität, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	79/120 (65,8%)	2,79 [2,14; 3,25]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	58,09 [11,00; 306,67] p<0,0001	12,05 [3,59; 40,42] p<0,0001	62,10% [50,60%; 73,60%] p<0,0001	20,85 [4,97; 87,43] p<0,0001
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Nageltoxizität, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,9860</i>								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<65 Jahre	35/49 (71,4%)	2,76 [1,87; 3,48]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	71,40% [58,80%; 84,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
≥65 Jahre	44/71 (62,0%)	2,79 [2,33; 3,98]	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA]	26,07 [5,78; 117,65] p<0,0001	10,54 [2,71; 40,92] p=0,0007	56,10% [42,30%; 69,90%] p<0,0001	11,36 [2,74; 47,11] p=0,0008
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Nageltoxizität, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9847								
Männlich	52/83 (62,7%)	2,96 [2,76; 4,11]	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	26,00 [5,82; 116,23] p<0,0001	10,34 [2,67; 40,02] p=0,0007	56,60% [43,40%; 69,80%] p<0,0001	10,72 [2,60; 44,19] p=0,0010
Weiblich	27/37 (73,0%)	1,91 [1,74; 2,79]	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	73,00% [58,70%; 87,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Nageltoxizität, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9882								
CPS≥10	3/7 (42,9%)	5,49 [1,81; 5,49]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,90% [6,20%; 79,50%] p=0,0219	NA [NA; NA] NA
CPS<10	53/77 (68,8%)	2,79 [2,07; 3,42]	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA]	61,83 [7,94; 481,33] p<0,0001	19,96 [2,89; 137,76] p=0,0024	65,40% [53,10%; 77,70%] p<0,0001	27,20 [3,73; 198,08] p=0,0011
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Nageltoxizität, Subgruppe: ECOG Status, Interaktion: p=0,9907								
0-1	73/110 (66,4%)	2,79 [2,07; 2,99]	2/41 (4,9%)	NA [NA; NA]	38,47 [8,80; 168,17] p<0,0001	13,60 [3,50; 52,91] p=0,0002	61,50% [50,50%; 72,50%] p<0,0001	18,41 [4,49; 75,43] p<0,0001
2	6/10 (60,0%)	3,42 [1,48; 3,98]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	60,00% [29,60%; 90,40%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Nageltoxizität, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9998								
Asiatisch	25/33 (75,8%)	1,58 [1,22; 1,97]	2/5 (40,0%)	2,66 [2,56; 2,66]	4,69 [0,66; 33,22] p=0,1050	1,89 [0,64; 5,64] p=0,2511	35,80% [-9,60%; 81,10%] p=0,1223	2,39 [0,56; 10,19] p=0,2395
Weiß	44/73 (60,3%)	3,25 [2,76; 4,17]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	60,30% [49,00%; 71,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Andere	10/14 (71,4%)	2,79 [1,87; 4,11]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	71,40% [47,80%; 95,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Nageltoxizität, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,1730								
<10 g/dL	14/21 (66,7%)	2,79 [1,84; 2,83]	1/7 (14,3%)	NA [2,56; NA]	12,00 [1,20; 120,08] p=0,0181	4,67 [0,74; 29,37] p=0,1007	52,40% [19,50%; 85,20%] p=0,0018	4,28 [0,56; 32,76] p=0,1618
≥10g/dL	65/99 (65,7%)	2,79 [2,07; 3,48]	1/37 (2,7%)	NA [NA; NA]	68,82 [9,04; 523,94] p<0,0001	24,29 [3,50; 168,80] p=0,0013	63,00% [52,20%; 73,70%] p<0,0001	33,02 [4,56; 239,15] p=0,0005
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Nageltoxizität, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9861								
Ja	61/89 (68,5%)	2,76 [2,04; 2,99]	2/38 (5,3%)	NA [NA; NA]	39,21 [8,82; 174,44] p<0,0001	13,02 [3,35; 50,55] p=0,0002	63,30% [51,30%; 75,30%] p<0,0001	18,59 [4,50; 76,86] p<0,0001
Nein	18/31 (58,1%)	2,96 [1,97; 6,93]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	58,10% [40,70%; 75,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Nageltoxizität, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,9857								
Ja	19/30 (63,3%)	2,33	0/19 (0,0%)	NA	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	63,30% [46,10%; 80,60%]	NA [NA; NA]

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
		[1,74; 3,55]		[NA; NA]	NA	NA	p<0,0001	NA
Nein	60/90 (66,7%)	2,79 [2,20; 3,48]	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	23,00 [5,08; 104,11] p<0,0001	8,33 [2,19; 31,74] p=0,0019	58,70% [44,20%; 73,10%] p<0,0001	12,75 [3,09; 52,66] p=0,0004
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Nageltoxizität, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,9863								
Ja	42/61 (68,9%)	2,79 [1,87; 3,42]	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	68,90% [57,20%; 80,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nein	37/59 (62,7%)	2,79 [2,07; 3,98]	2/21 (9,5%)	NA [2,56; NA]	15,98 [3,39; 75,25] p<0,0001	6,58 [1,74; 24,97] p=0,0056	53,20% [35,60%; 70,80%] p<0,0001	6,50 [1,55; 27,28] p=0,0105
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Nageltoxizität, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,3478								
Ja	12/25 (48,0%)	4,14 [2,07; NA]	1/17 (5,9%)	NA [2,66; NA]	14,77 [1,69; 129,00] p=0,0042	8,16 [1,17; 57,05] p=0,0344	42,10% [19,60%; 64,70%] p=0,0003	6,48 [0,84; 49,92] p=0,0728
Nein	67/95 (70,5%)	2,76 [1,91; 2,83]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	62,21 [8,05; 481,07] p<0,0001	19,04 [2,77; 130,89] p=0,0027	66,80% [55,20%; 78,40%] p<0,0001	30,15 [4,16; 218,53] p=0,0007
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Nageltoxizität, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,9854								
Obere Harnwege	32/38 (84,2%)	1,79 [1,48; 2,76]	2/14 (14,3%)	NA [2,56; NA]	32,00 [5,66; 180,93] p<0,0001	5,89 [1,62; 21,42] p=0,0070	69,90% [48,20%; 91,60%] p<0,0001	5,99 [1,43; 25,03] p=0,0141
Untere Harnwege	47/82 (57,3%)	3,25 [2,79; 4,14]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	57,30% [46,60%; 68,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Nageltoxizität, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,2784								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Translokation	14/21 (66,7%)	2,76 [1,48; 3,48]	1/7 (14,3%)	NA [2,66; NA]	12,00 [1,20; 120,08] p=0,0181	4,67 [0,74; 29,37] p=0,1007	52,40% [19,50%; 85,20%] p=0,0018	4,47 [0,58; 34,19] p=0,1494
Mutation	65/96 (67,7%)	2,79 [2,07; 3,25]	1/37 (2,7%)	NA [NA; NA]	75,48 [9,89; 576,20] p<0,0001	25,05 [3,61; 174,02] p=0,0011	65,00% [54,30%; 75,70%] p<0,0001	32,64 [4,51; 236,12] p=0,0006

a: ITT-Population

b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode

c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert

d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert

Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm;

HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: (2)

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

Tabelle 4-52 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Nageltoxizität – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Nageltoxizität, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	14/120 (11,7%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,80% [7,80%; 21,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
<i>UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Nageltoxizität, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,9996</i>								
<65 Jahre	10/49 (20,4%)	NA [6,93; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,40% [9,10%; 31,70%] p=0,0004	NA [NA; NA] NA
≥ 65 Jahre	4/71 (5,6%)	NA [NA; NA]	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,60% [0,30%; 11,00%] p=0,0395	NA [NA; NA] NA
<i>UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Nageltoxizität, Subgruppe: ECOG Status, Interaktion: p=NA</i>								
0-1	13/110 (11,8%)	NA [NA; NA]	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,80% [5,80%; 17,90%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
2	1/10 (10,0%)	NA [2,20; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [-8,60%; 28,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] NA
<i>UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Nageltoxizität, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=1,0000</i>								
Asiatisch	2/33 (6,1%)	NA [NA; NA]	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,10% [-2,10%; 14,20%] p=0,1445	NA [NA; NA] NA
Weiß	10/73 (13,7%)	NA [7,85; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	13,70% [5,80%; 21,60%]	NA [NA; NA]

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
					NA	NA	p=0,0007	NA
Andere	2/14 (14,3%)	NA [2,83; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [-4,00%; 32,60%] p=0,1266	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - Nageltoxizität, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=1,0000								
<10 g/dL	2/21 (9,5%)	NA [7,39; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,50% [-3,00%; 22,10%] p=0,1371	NA [NA; NA] NA
≥10g/dL	12/99 (12,1%)	NA [NA; NA]	0/37 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,10% [5,70%; 18,60%] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - Nageltoxizität, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9999								
Ja	12/89 (13,5%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,50% [6,40%; 20,60%] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
Nein	2/31 (6,5%)	NA [7,85; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,50% [-2,20%; 15,10%] p=0,1437	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - Nageltoxizität, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=1,0000								
Ja	3/30 (10,0%)	NA [6,28; NA]	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [-0,70%; 20,70%] p=0,0679	NA [NA; NA] NA
Nein	11/90 (12,2%)	NA [NA; NA]	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,20% [5,50%; 19,00%] p=0,0004	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - Nageltoxizität, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,9999								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Ja	2/25 (8,0%)	NA [7,39; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,00% [-2,60%; 18,60%] p=0,1404	NA [NA; NA] NA
Nein	12/95 (12,6%)	NA [NA; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,60% [6,00%; 19,30%] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - Nageltoxizität, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,9999								
Obere Harnwege	4/38 (10,5%)	NA [NA; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,50% [0,80%; 20,30%] p=0,0345	NA [NA; NA] NA
Untere Harnwege	10/82 (12,2%)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,20% [5,10%; 19,30%] p=0,0007	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - Nageltoxizität, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=1,0000								
Translokation	2/21 (9,5%)	NA [5,55; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,50% [-3,00%; 22,10%] p=0,1371	NA [NA; NA] NA
Mutation	12/96 (12,5%)	NA [NA; NA]	0/37 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [5,90%; 19,10%] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1:								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

Es werden keine Subgruppenanalysen für die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Nageltoxizität – Schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führen* durchgeführt.

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Mundtrockenheit – RCT

Tabelle 4-53 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Mundtrockenheit – Jegliche UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mundtrockenheit, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	47/120 (39,2%)	NA [4,86; NA]	2/44 (4,5%)	NA [9,00; NA]	12,44 [2,78; 55,76] p<0,0001	8,71 [1,96; 38,61] p=0,0044	32,10% [20,60%; 43,50%] p<0,0001	7,87 [1,89; 32,76] p=0,0046
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mundtrockenheit, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,2715</i>								
<65 Jahre	15/49 (30,6%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	9,00 [NA; NA]	3,97 [0,46; 34,20] p=0,1852	3,06 [0,46; 20,60] p=0,2501	20,60% [-2,00%; 43,20%] p=0,0743	3,18 [0,42; 24,07] p=0,2634
≥65 Jahre	32/71 (45,1%)	NA [2,40; NA]	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA]	27,08 [3,51; 208,99] p<0,0001	15,32 [2,19; 107,48] p=0,0060	42,10% [29,20%; 55,00%] p<0,0001	15,78 [2,15; 115,50] p=0,0066

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mundtrockenheit, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9893</i>								
Männlich	34/83 (41,0%)	NA [2,40; NA]	2/33 (6,1%)	NA [9,00; NA]	10,76 [2,41; 47,98] p=0,0003	6,76 [1,72; 26,54] p=0,0062	34,90% [21,60%; 48,30%] p<0,0001	6,81 [1,64; 28,36] p=0,0084
Weiblich	13/37 (35,1%)	NA [3,38; NA]	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	35,10% [19,80%; 50,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mundtrockenheit, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9894</i>								
CPS≥10	3/7 (42,9%)	NA [0,13; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,90% [6,20%; 79,50%] p=0,0219	NA [NA; NA] NA
CPS<10	30/77 (39,0%)	NA [3,45; NA]	2/29 (6,9%)	NA [9,00; NA]	8,62 [1,91; 38,91] p=0,0014	5,65 [1,44; 22,15] p=0,0130	32,10% [17,80%; 46,30%] p<0,0001	5,45 [1,30; 22,84] p=0,0203
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mundtrockenheit, Subgruppe: ECOG Status, Interaktion: p=0,9911</i>								
0-1	45/110 (40,9%)	NA [3,38; NA]	2/41 (4,9%)	NA [9,00; NA]	13,50 [3,10; 58,77] p<0,0001	8,39 [2,13; 33,01] p=0,0024	36,00% [24,70%; 47,30%] p<0,0001	9,03 [2,19; 37,21] p=0,0023
2	2/10 (20,0%)	NA [2,83; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [-4,80%; 44,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] NA
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mundtrockenheit, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,9999</i>								
Asiatisch	13/33 (39,4%)	NA [1,41; NA]	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	39,40% [22,70%; 56,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Weiß	25/73 (34,2%)	NA	2/24 (8,3%)	NA	5,73 [1,25; 26,36]	4,11 [1,05; 16,08]	25,90% [10,40%; 41,40%]	4,13 [0,98; 17,43]

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
		[4,86; NA]		[9,00; NA]	p=0,0145	p=0,0423	p=0,0011	p=0,0539
Andere	9/14 (64,3%)	1,18 [0,46; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	64,30% [39,20%; 89,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mundtrockenheit, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,9879								
<10 g/dL	9/21 (42,9%)	NA [1,18; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,90% [21,70%; 64,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
≥10g/dL	38/99 (38,4%)	NA [4,86; NA]	2/37 (5,4%)	NA [9,00; NA]	10,90 [2,48; 47,96] p=0,0002	7,10 [1,80; 27,97] p=0,0051	33,00% [20,90%; 45,00%] p<0,0001	7,35 [1,77; 30,46] p=0,0060
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mundtrockenheit, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9883								
Ja	32/89 (36,0%)	NA [NA; NA]	2/38 (5,3%)	NA [9,00; NA]	10,11 [2,28; 44,76] p=0,0004	6,83 [1,72; 27,08] p=0,0062	30,70% [18,50%; 42,90%] p<0,0001	6,85 [1,64; 28,60] p=0,0083
Nein	15/31 (48,4%)	3,71 [1,58; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	48,40% [30,80%; 66,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mundtrockenheit, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,5618								
Ja	10/30 (33,3%)	NA [2,30; NA]	1/19 (5,3%)	NA [1,45; NA]	9,00 [1,05; 77,42] p=0,0231	6,33 [0,88; 45,58] p=0,0668	28,10% [8,40%; 47,70%] p=0,0051	4,59 [0,58; 36,10] p=0,1474
Nein	37/90 (41,1%)	NA [3,38; NA]	1/25 (4,0%)	NA [9,00; NA]	16,75 [2,17; 129,37] p=0,0005	10,28 [1,48; 71,25] p=0,0183	37,10% [24,40%; 49,90%] p<0,0001	11,99 [1,65; 87,42] p=0,0142
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mundtrockenheit, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,9648								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Ja	22/61 (36,1%)	NA [3,38; NA]	1/23 (4,3%)	NA [9,00; NA]	12,41 [1,56; 98,45] p=0,0039	8,29 [1,19; 58,06] p=0,0331	31,70% [17,10%; 46,40%] p<0,0001	8,77 [1,18; 65,02] p=0,0337
Nein	25/59 (42,4%)	NA [2,40; NA]	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA]	14,71 [1,85; 116,97] p=0,0017	8,90 [1,28; 61,66] p=0,0269	37,60% [22,10%; 53,20%] p<0,0001	8,65 [1,17; 63,89] p=0,0344
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mundtrockenheit, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,9878								
Ja	8/25 (32,0%)	NA [2,83; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	32,00% [13,70%; 50,30%] p=0,0006	NA [NA; NA] NA
Nein	39/95 (41,1%)	NA [3,38; NA]	2/27 (7,4%)	NA [9,00; NA]	8,71 [1,95; 38,90] p=0,0011	5,54 [1,43; 21,49] p=0,0133	33,60% [19,70%; 47,60%] p<0,0001	5,89 [1,42; 24,39] p=0,0145
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mundtrockenheit, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,9885								
Obere Harnwege	16/38 (42,1%)	NA [1,45; NA]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,10% [26,40%; 57,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Untere Harnwege	31/82 (37,8%)	NA [3,71; NA]	2/30 (6,7%)	NA [9,00; NA]	8,51 [1,89; 38,23] p=0,0014	5,67 [1,45; 22,26] p=0,0129	31,10% [17,40%; 44,90%] p<0,0001	5,86 [1,40; 24,51] p=0,0154
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mundtrockenheit, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,9881								
Translokation	7/21 (33,3%)	NA [1,18; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [13,20%; 53,50%] p=0,0012	NA [NA; NA] NA
Mutation	40/96 (41,7%)	NA [3,38; NA]	2/37 (5,4%)	NA [9,00; NA]	12,50 [2,84; 55,00] p<0,0001	7,71 [1,96; 30,29] p=0,0034	36,30% [24,00%; 48,50%] p<0,0001	7,99 [1,93; 33,06] p=0,0041

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

Es werden keine Subgruppenanalysen für die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Mundtrockenheit – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führen* durchgeführt.

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hauttoxizität – RCT

Tabelle 4-XXX (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hauttoxizität – Jegliche UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hauttoxizität, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	63/120 (52,5%)	3,98 [2,79; 6,24]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	6,48 [2,50; 16,79] p<0,0001	3,35 [1,67; 6,74] p=0,0007	36,70% [22,10%; 51,40%] p<0,0001	4,10 [1,72; 9,78] p=0,0015
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hauttoxizität, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,8921</i>								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<65 Jahre	29/49 (59,2%)	3,45 [2,10; 6,24]	2/10 (20,0%)	NA [1,28; NA]	5,80 [1,11; 30,23] p=0,0250	2,96 [0,84; 10,45] p=0,0918	39,20% [10,80%; 67,50%] p=0,0068	3,87 [0,92; 16,31] p=0,0656
≥65 Jahre	34/71 (47,9%)	5,68 [2,79; NA]	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	6,89 [2,20; 21,60] p=0,0003	4,07 [1,57; 10,55] p=0,0039	36,10% [20,20%; 52,00%] p<0,0001	3,97 [1,40; 11,21] p=0,0093
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hauttoxizität, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9855								
Männlich	46/83 (55,4%)	2,86 [1,87; 7,42]	6/33 (18,2%)	NA [4,17; NA]	5,59 [2,09; 14,98] p=0,0003	3,05 [1,44; 6,45] p=0,0035	37,20% [20,30%; 54,20%] p<0,0001	2,99 [1,27; 7,01] p=0,0118
Weiblich	17/37 (45,9%)	6,01 [2,92; 6,24]	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	45,90% [29,90%; 62,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hauttoxizität, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9880								
CPS≥10	2/7 (28,6%)	NA [0,26; NA]	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [-4,90%; 62,00%] p=0,0943	NA [NA; NA] NA
CPS<10	41/77 (53,2%)	3,71 [2,73; 6,24]	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	9,87 [2,75; 35,37] p<0,0001	5,15 [1,73; 15,34] p=0,0033	42,90% [27,20%; 58,60%] p<0,0001	5,74 [1,77; 18,62] p=0,0036
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hauttoxizität, Subgruppe: ECOG Status, Interaktion: p=0,9907								
0-1	60/110 (54,5%)	3,45 [2,73; 6,24]	6/41 (14,6%)	NA [NA; NA]	7,00 [2,72; 17,99] p<0,0001	3,73 [1,75; 7,96] p=0,0007	39,90% [25,60%; 54,20%] p<0,0001	4,33 [1,86; 10,06] p=0,0007
2	3/10 (30,0%)	7,59 [3,42; 7,59]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,00% [1,60%; 58,40%] p=0,0384	NA [NA; NA] NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hauttoxizität, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,0543								
Asiatisch	20/33 (60,6%)	2,79 [1,91; 5,68]	3/5 (60,0%)	4,17 [0,23; NA]	1,03 [0,15; 7,00] p=0,9797	1,01 [0,47; 2,17] p=0,9795	0,60% [-45,50%; 46,70%] p=0,9794	0,89 [0,26; 3,02] p=0,8550
Weiß	37/73 (50,7%)	6,01 [2,79; 6,24]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	11,31 [2,48; 51,62] p=0,0003	6,08 [1,58; 23,37] p=0,0086	42,40% [26,40%; 58,30%] p<0,0001	8,40 [2,01; 35,18] p=0,0036
Andere	6/14 (42,9%)	NA [0,95; NA]	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	10,50 [1,06; 103,51] p=0,0253	6,43 [0,88; 46,92] p=0,0665	36,20% [7,40%; 65,00%] p=0,0139	5,87 [0,70; 48,94] p=0,1019
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hauttoxizität, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,5317								
<10 g/dL	8/21 (38,1%)	6,01 [1,87; NA]	1/7 (14,3%)	NA [4,17; NA]	3,69 [0,37; 36,57] p=0,2513	2,67 [0,40; 17,73] p=0,3103	23,80% [-9,40%; 57,00%] p=0,1600	1,85 [0,22; 15,41] p=0,5701
≥10g/dL	55/99 (55,6%)	3,45 [2,79; 6,24]	5/37 (13,5%)	NA [NA; NA]	8,00 [2,88; 22,24] p<0,0001	4,11 [1,79; 9,47] p=0,0009	42,00% [27,30%; 56,80%] p<0,0001	4,56 [1,82; 11,43] p=0,0012
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hauttoxizität, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,7109								
Ja	47/89 (52,8%)	3,71 [2,79; 6,24]	5/38 (13,2%)	NA [NA; NA]	7,39 [2,64; 20,66] p<0,0001	4,01 [1,73; 9,30] p=0,0012	39,70% [24,70%; 54,60%] p<0,0001	4,56 [1,81; 11,52] p=0,0013
Nein	16/31 (51,6%)	6,24 [1,87; NA]	1/6 (16,7%)	NA [0,76; NA]	5,33 [0,56; 51,09] p=0,1209	3,10 [0,50; 19,14] p=0,2238	34,90% [0,30%; 69,60%] p=0,0479	2,84 [0,38; 21,56] p=0,3123
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hauttoxizität, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,9206								
Ja	14/30 (46,7%)	3,98	2/19 (10,5%)	NA	7,44 [1,46; 38,01]	4,43 [1,13; 17,37]	36,10% [13,60%; 58,70%]	4,50 [0,98; 20,60]

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
		[2,79; 6,24]		[1,28; NA]	p=0,0093	p=0,0326	p=0,0017	p=0,0525
Nein	49/90 (54,4%)	4,17 [2,73; 6,24]	4/25 (16,0%)	NA [NA; NA]	6,27 [1,99; 19,75] p=0,0007	3,40 [1,36; 8,52] p=0,0089	38,40% [20,80%; 56,10%] p<0,0001	4,22 [1,52; 11,74] p=0,0057
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hauttoxizität, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,2733								
Ja	33/61 (54,1%)	3,42 [2,17; 6,24]	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	12,38 [2,67; 57,46] p=0,0002	6,22 [1,62; 23,86] p=0,0077	45,40% [28,40%; 62,40%] p<0,0001	7,23 [1,73; 30,20] p=0,0067
Nein	30/59 (50,8%)	4,21 [2,33; 7,59]	4/21 (19,0%)	NA [4,17; NA]	4,40 [1,32; 14,64] p=0,0119	2,67 [1,07; 6,68] p=0,0358	31,80% [10,70%; 52,90%] p=0,0031	2,79 [0,97; 7,97] p=0,0557
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hauttoxizität, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,3071								
Ja	13/25 (52,0%)	3,42 [1,94; NA]	1/17 (5,9%)	NA [NA; NA]	17,33 [1,98; 151,40] p=0,0021	8,84 [1,27; 61,42] p=0,0276	46,10% [23,60%; 68,70%] p<0,0001	9,87 [1,26; 77,08] p=0,0290
Nein	50/95 (52,6%)	3,98 [2,79; 6,24]	5/27 (18,5%)	NA [4,17; NA]	4,89 [1,71; 13,99] p=0,0017	2,84 [1,26; 6,41] p=0,0119	34,10% [16,40%; 51,90%] p=0,0002	3,10 [1,23; 7,78] p=0,0162
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hauttoxizität, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,0784								
Obere Harnwege	24/38 (63,2%)	3,42 [1,94; 6,24]	4/14 (28,6%)	NA [0,76; NA]	4,29 [1,13; 16,27] p=0,0280	2,21 [0,93; 5,24] p=0,0717	34,60% [6,40%; 62,80%] p=0,0162	1,87 [0,65; 5,40] p=0,2489
Untere Harnwege	39/82 (47,6%)	4,21 [2,79; 7,59]	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA]	12,70 [2,84; 56,83] p<0,0001	7,13 [1,83; 27,74] p=0,0046	40,90% [26,90%; 54,90%] p<0,0001	8,57 [2,06; 35,60] p=0,0031
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hauttoxizität, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,9895								

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Translokation	9/21 (42,9%)	NA [1,41; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,90% [21,70%; 64,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Mutation	54/96 (56,3%)	3,45 [2,79; 6,24]	6/37 (16,2%)	NA [NA; NA]	6,64 [2,54; 17,40] p<0,0001	3,47 [1,63; 7,37] p=0,0012	40,00% [24,60%; 55,50%] p<0,0001	3,81 [1,63; 8,87] p=0,0020

a: ITT-Population

b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode

c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert

d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert

Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm;

HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: (2)

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

Tabelle 4-54 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hauttoxizität – Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - Hauttoxizität, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	14/120 (11,7%)	NA [NA; NA]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,10% [6,40%; 19,80%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
<i>UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - Hauttoxizität, Subgruppe: ECOG Status, Interaktion: p=1,0000</i>								
0-1	13/110 (11,8%)	NA [NA; NA]	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,80% [5,80%; 17,90%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
2	1/10 (10,0%)	NA [7,59; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00% [-8,60%; 28,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] NA
<i>UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - Hauttoxizität, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=1,0000</i>								
<10 g/dL	2/21 (9,5%)	NA [6,24; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,50% [-3,00%; 22,10%] p=0,1371	NA [NA; NA] NA
≥10g/dL	12/99 (12,1%)	NA [NA; NA]	0/37 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,10% [5,70%; 18,60%] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
<i>UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - Hauttoxizität, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9999</i>								
Ja	12/89 (13,5%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,50% [6,40%; 20,60%] p=0,0002	NA [NA; NA] NA
Nein	2/31 (6,5%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	6,50% [-2,20%; 15,10%]	NA [NA; NA]

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
					NA	NA	p=0,1437	NA
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - Hauttoxizität, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,9999								
Ja	3/25 (12,0%)	10,61 [10,61; NA]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,00% [-0,70%; 24,70%] p=0,0648	NA [NA; NA] NA
Nein	11/95 (11,6%)	NA [NA; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,60% [5,10%; 18,00%] p=0,0004	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Schwere UE (CTCAE-Grad >=3) - Hauttoxizität, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,9999								
Translokation	4/21 (19,0%)	NA [5,58; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,00% [2,30%; 35,80%] p=0,0262	NA [NA; NA] NA
Mutation	10/96 (10,4%)	NA [NA; NA]	0/37 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,40% [4,30%; 16,50%] p=0,0008	NA [NA; NA] NA
<p>a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)</p>								

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

Es werden keine Subgruppenanalysen für die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hauttoxizität – Schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führen* durchgeführt.

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperphosphatämie – RCT

Tabelle 4-55 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperphosphatämie – Jegliche UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hyperphosphatämie, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	96/120 (80,0%)	0,72 [0,49; 0,79]	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	79,90% [71,80%; 88,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hyperphosphatämie, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,9999</i>								
<65 Jahre	42/49 (85,7%)	0,72 [0,49; 0,95]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	85,70% [75,90%; 95,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
≥65 Jahre	54/71 (76,1%)	0,72 [0,49; 1,18]	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	76,10% [66,10%; 86,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hyperphosphatämie, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=1,0000</i>								
Männlich	67/83 (80,7%)	0,72 [0,49; 1,15]	0/33 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	80,70% [72,20%; 89,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Weiblich	29/37 (78,4%)	0,69 [0,49; 1,25]	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	78,40% [65,10%; 91,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hyperphosphatämie, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9996</i>								
CPS≥10	3/7 (42,9%)	NA	0/4 (0,0%)	NA	NA	NA	42,90%	NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
		[0,49; NA]		[NA; NA]	[NA; NA] NA	[NA; NA] NA	[6,20%; 79,50%] p=0,0219	[NA; NA] NA
CPS<10	65/77 (84,4%)	0,69 [0,49; 0,76]	0/29 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	84,40% [76,30%; 92,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hyperphosphatämie, Subgruppe: ECOG Status, Interaktion: p=0,9998								
0-1	90/110 (81,8%)	0,69 [0,49; 0,76]	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	81,80% [74,60%; 89,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
2	6/10 (60,0%)	1,25 [0,39; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	60,00% [29,60%; 90,40%] p=0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hyperphosphatämie, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=1,0000								
Asiatisch	28/33 (84,8%)	0,72 [0,53; 1,25]	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	84,80% [72,60%; 97,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Weiß	57/73 (78,1%)	0,72 [0,49; 1,12]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	78,10% [68,60%; 87,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Andere	11/14 (78,6%)	0,64 [0,43; 4,11]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	78,60% [57,10%; 100,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hyperphosphatämie, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,9997								
<10 g/dL	14/21 (66,7%)	1,41 [0,49; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,70% [46,50%; 86,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
≥10g/dL	82/99 (82,8%)	0,69 [0,49; 0,72]	0/37 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	82,80% [75,40%; 90,30%]	NA [NA; NA]

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
					NA	NA	p<0,0001	NA
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hyperphosphatämie, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=1,0000</i>								
Ja	71/89 (79,8%)	0,69 [0,49; 0,99]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	79,80% [71,40%; 88,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nein	25/31 (80,6%)	0,72 [0,49; 1,38]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	80,60% [66,70%; 94,60%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hyperphosphatämie, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=1,0000</i>								
Ja	24/30 (80,0%)	0,74 [0,49; 1,18]	0/19 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	80,00% [65,70%; 94,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nein	72/90 (80,0%)	0,71 [0,49; 0,76]	0/25 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	80,00% [71,70%; 88,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hyperphosphatämie, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=1,0000</i>								
Ja	49/61 (80,3%)	0,66 [0,49; 1,15]	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	80,30% [70,40%; 90,30%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nein	47/59 (79,7%)	0,72 [0,49; 1,12]	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	79,70% [69,40%; 89,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hyperphosphatämie, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=1,0000</i>								
Ja	20/25 (80,0%)	0,69 [0,49; 1,48]	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	80,00% [64,30%; 95,70%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Nein	76/95 (80,0%)	0,72	0/27 (0,0%)	NA	NA	NA	80,00%	NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
		[0,49; 0,95]		[NA; NA]	[NA; NA] NA	[NA; NA] NA	[72,00%; 88,00%] p<0,0001	[NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hyperphosphatämie, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,9999								
Obere Harnwege	30/38 (78,9%)	0,71 [0,53; 1,18]	0/14 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	78,90% [66,00%; 91,90%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Untere Harnwege	66/82 (80,5%)	0,72 [0,49; 1,12]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	80,50% [71,90%; 89,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Hyperphosphatämie, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,9999								
Translokation	16/21 (76,2%)	0,72 [0,49; 1,25]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	76,20% [58,00%; 94,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
Mutation	78/96 (81,3%)	0,72 [0,49; 0,95]	0/37 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	81,30% [73,40%; 89,10%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

Es werden keine Subgruppenanalysen für die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Hyperphosphatämie – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führen* durchgeführt.

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Mukositis – RCTTabelle 4-56 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Mukositis – Jegliche UE*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mukositis, Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	61/120 (50,8%)	4,43 [2,43; 20,43]	12/44 (27,3%)	NA [NA; NA]	2,93 [1,35; 6,34] p=0,0058	1,94 [1,15; 3,28] p=0,0131	25,70% [8,90%; 42,50%] p=0,0027	1,59 [0,83; 3,01] p=0,1590
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mukositis, Subgruppe: Alterskategorie, Interaktion: p=0,4020</i>								
<65 Jahre	27/49 (55,1%)	3,94 [1,68; 9,07]	4/10 (40,0%)	NA [0,07; NA]	1,84 [0,46; 7,35] p=0,3875	1,38 [0,62; 3,07] p=0,4326	15,10% [-18,30%; 48,50%] p=0,3756	1,05 [0,37; 3,02] p=0,9207
≥65 Jahre	34/71 (47,9%)	20,43 [1,87; 24,74]	8/34 (23,5%)	NA [2,17; NA]	2,99 [1,19; 7,49] p=0,0177	2,04 [1,06; 3,91] p=0,0329	24,40% [6,00%; 42,80%] p=0,0094	1,65 [0,76; 3,58] p=0,2053
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mukositis, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4787</i>								
Männlich	39/83 (47,0%)	8,51 [2,43; 24,74]	9/33 (27,3%)	NA [2,17; NA]	2,36 [0,98; 5,69] p=0,0528	1,72 [0,94; 3,15] p=0,0766	19,70% [1,10%; 38,30%] p=0,0378	1,27 [0,61; 2,64] p=0,5190
Weiblich	22/37 (59,5%)	3,65 [1,28; 9,07]	3/11 (27,3%)	NA [0,10; NA]	3,91 [0,89; 17,19] p=0,0634	2,18 [0,80; 5,93] p=0,1270	32,20% [1,50%; 62,90%] p=0,0399	2,35 [0,70; 7,89] p=0,1681
<i>UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mukositis, Subgruppe: PD-(L)1 Status, Interaktion: p=0,9873</i>								
CPS≥10	1/7 (14,3%)	NA	0/4 (0,0%)	NA	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	14,30% [-11,60%; 40,20%]	NA [NA; NA]

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
		[0,85; NA]		[NA; NA]	NA	NA	p=0,2801	NA
CPS<10	42/77 (54,5%)	3,65 [1,84; 20,43]	7/29 (24,1%)	NA [2,17; NA]	3,77 [1,44; 9,87] p=0,0053	2,26 [1,15; 4,45] p=0,0182	30,40% [11,30%; 49,50%] p=0,0018	1,79 [0,80; 4,00] p=0,1568
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mukositis, Subgruppe: ECOG Status, Interaktion: p=0,9858								
0-1	56/110 (50,9%)	4,99 [2,10; 20,43]	12/41 (29,3%)	NA [2,17; NA]	2,51 [1,16; 5,41] p=0,0178	1,74 [1,04; 2,90] p=0,0334	21,60% [4,90%; 38,40%] p=0,0114	1,43 [0,76; 2,67] p=0,2650
2	5/10 (50,0%)	3,65 [0,46; NA]	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [19,00%; 81,00%] p=0,0016	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mukositis, Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=0,3450								
Asiatisch	17/33 (51,5%)	9,07 [3,65; 24,74]	1/5 (20,0%)	NA [0,10; NA]	4,25 [0,43; 42,19] p=0,1944	2,58 [0,43; 15,34] p=0,2986	31,50% [-7,50%; 70,50%] p=0,1131	2,03 [0,27; 15,36] p=0,4946
Weiß	36/73 (49,3%)	8,51 [1,64; NA]	9/24 (37,5%)	NA [0,16; NA]	1,62 [0,63; 4,17] p=0,3165	1,31 [0,75; 2,32] p=0,3433	11,80% [-10,70%; 34,30%] p=0,3036	1,09 [0,52; 2,27] p=0,8198
Andere	8/14 (57,1%)	3,48 [0,49; NA]	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	8,67 [1,40; 53,85] p=0,0148	4,29 [1,09; 16,83] p=0,0370	43,80% [12,70%; 74,90%] p=0,0058	3,96 [0,84; 18,68] p=0,0824
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mukositis, Subgruppe: Hämoglobinspiegel, Interaktion: p=0,6110								
<10 g/dL	9/21 (42,9%)	9,43 [1,64; NA]	1/7 (14,3%)	NA [0,10; NA]	4,50 [0,46; 44,29] p=0,1797	3,00 [0,46; 19,67] p=0,2522	28,60% [-4,90%; 62,00%] p=0,0943	2,57 [0,32; 20,45] p=0,3729
≥10g/dL	52/99 (52,5%)	4,43 [1,94; 20,43]	11/37 (29,7%)	NA [2,17; NA]	2,62 [1,17; 5,87]	1,77 [1,04; 3,00]	22,80% [5,10%; 40,50%]	1,43 [0,75; 2,75]

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
					p=0,0181	p=0,0352	p=0,0116	p=0,2800
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mukositis, Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,5993								
Ja	48/89 (53,9%)	3,94 [1,91; 9,43]	10/38 (26,3%)	NA [2,17; NA]	3,28 [1,42; 7,55] p=0,0044	2,05 [1,16; 3,61] p=0,0129	27,60% [10,20%; 45,00%] p=0,0019	1,65 [0,83; 3,27] p=0,1528
Nein	13/31 (41,9%)	8,51 [1,64; NA]	2/6 (33,3%)	NA [0,10; NA]	1,44 [0,23; 9,11] p=0,6984	1,26 [0,38; 4,20] p=0,7088	8,60% [-32,90%; 50,10%] p=0,6847	1,01 [0,23; 4,49] p=0,9892
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mukositis, Subgruppe: Knochenmetastasen, Interaktion: p=0,5714								
Ja	16/30 (53,3%)	3,65 [1,84; 9,07]	4/19 (21,1%)	NA [2,17; NA]	4,29 [1,15; 15,97] p=0,0266	2,53 [1,00; 6,44] p=0,0508	32,30% [6,70%; 57,90%] p=0,0134	1,76 [0,58; 5,32] p=0,3194
Nein	45/90 (50,0%)	8,51 [1,94; 24,74]	8/25 (32,0%)	NA [2,10; NA]	2,13 [0,83; 5,42] p=0,1118	1,56 [0,85; 2,87] p=0,1500	18,00% [-3,00%; 39,00%] p=0,0930	1,32 [0,62; 2,80] p=0,4744
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mukositis, Subgruppe: Lungenmetastasen, Interaktion: p=0,7749								
Ja	33/61 (54,1%)	3,94 [1,87; 24,74]	7/23 (30,4%)	NA [2,17; NA]	2,69 [0,97; 7,48] p=0,0543	1,78 [0,92; 3,44] p=0,0874	23,70% [1,10%; 46,20%] p=0,0400	1,41 [0,62; 3,20] p=0,4123
Nein	28/59 (47,5%)	8,51 [2,33; NA]	5/21 (23,8%)	NA [2,10; NA]	2,89 [0,94; 8,92] p=0,0603	1,99 [0,89; 4,48] p=0,0955	23,60% [1,40%; 45,90%] p=0,0371	1,67 [0,65; 4,34] p=0,2895
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mukositis, Subgruppe: Lebermetastasen, Interaktion: p=0,7350								
Ja	12/25 (48,0%)	4,43 [1,41; NA]	4/17 (23,5%)	NA [2,10; NA]	3,00 [0,76; 11,78] p=0,1133	2,04 [0,79; 5,27] p=0,1409	24,50% [-3,60%; 52,60%] p=0,0880	1,62 [0,52; 5,03] p=0,4060

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	49/95 (51,6%)	4,99 [2,33; 24,74]	8/27 (29,6%)	NA [0,23; NA]	2,53 [1,01; 6,34] p=0,0445	1,74 [0,94; 3,21] p=0,0764	21,90% [2,00%; 41,90%] p=0,0310	1,39 [0,66; 2,94] p=0,3920
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mukositis, Subgruppe: Lokalisation des primären Tumors, Interaktion: p=0,1326								
Obere Harnwege	25/38 (65,8%)	3,65 [1,28; 9,43]	2/14 (14,3%)	NA [NA; NA]	11,54 [2,24; 59,49] p=0,0011	4,61 [1,25; 16,96] p=0,0216	51,50% [27,80%; 75,20%] p<0,0001	3,74 [0,88; 15,87] p=0,0740
Untere Harnwege	36/82 (43,9%)	4,99 [2,43; NA]	10/30 (33,3%)	NA [2,10; NA]	1,56 [0,65; 3,76] p=0,3162	1,32 [0,75; 2,31] p=0,3369	10,60% [-9,40%; 30,60%] p=0,3003	1,09 [0,54; 2,21] p=0,8034
UE von besonderem Interesse - Jegliche UE - Mukositis, Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,6098								
Translokation	10/21 (47,6%)	3,94 [2,33; NA]	1/7 (14,3%)	NA [0,10; NA]	5,46 [0,56; 53,52] p=0,1246	3,33 [0,51; 21,61] p=0,2068	33,30% [-0,30%; 66,90%] p=0,0518	3,21 [0,41; 25,22] p=0,2682
Mutation	50/96 (52,1%)	4,99 [1,87; 20,43]	11/37 (29,7%)	NA [2,17; NA]	2,57 [1,14; 5,78] p=0,0209	1,75 [1,03; 2,98] p=0,0386	22,40% [4,60%; 40,20%] p=0,0138	1,42 [0,74; 2,73] p=0,2952
a: ITT-Population b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (2)								

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

Tabelle 4-57 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Mukositis – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, Studie THOR

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<i>Mukositis – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Gesamt</i>								
Gesamt	9/120 (7,5%)	NA [NA; NA]	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,20 [0,43; 11,30] p=0,3484	2,08 [0,43; 10,11] p=0,3656	4,50% [-3,60%; 12,60%] p=0,2790	1,39 [0,28; 6,84] p=0,6893
<i>Mukositis – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Abstammung, Interaktion: p=1,0000</i>								
Asiatisch	0/33 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Weiß	8/73 (11,0%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,27; 6,86] p=0,7151	1,31 [0,30; 5,77] p=0,7167	2,60% [-10,60%; 15,80%] p=0,6961	1,05 [0,22; 4,95] p=0,9513
Andere	1/14 (7,1%)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,10% [-6,30%; 20,60%] p=0,2994	NA [NA; NA] NA
<i>Mukositis – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Viszerale Metastasen, Interaktion: p=0,9947</i>								
Ja	8/89 (9,0%)	NA [NA; NA]	2/38 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,36; 8,79] p=0,4771	1,71 [0,38; 7,67] p=0,4850	3,70% [-5,50%; 13,00%] p=0,4303	1,22 [0,26; 5,78] p=0,8036
Nein	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA]	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,20% [-3,00%; 9,40%] p=0,3094	NA [NA; NA] NA
<i>Mukositis – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: FGFR-Veränderung, Interaktion: p=0,9942</i>								
Translokation	1/21 (4,8%)	NA	0/7 (0,0%)	NA	NA	NA	4,80%	NA

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

	Erdafitinib		Chemotherapie		Erdafitinib vs. Chemotherapie			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
		[NA; NA]		[NA; NA]	[NA; NA] NA	[NA; NA] NA	[-4,30%; 13,90%] p=0,3055	[NA; NA] NA
Mutation	8/96 (8,3%)	NA [NA; NA]	2/37 (5,4%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,32; 7,87] p=0,5676	1,54 [0,34; 6,93] p=0,5723	2,90% [-6,20%; 12,10%] p=0,5304	1,09 [0,23; 5,18] p=0,9115

a: ITT-Population
 b: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode
 c: berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Subgruppen unstratifiziert
 d: berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, Subgruppen unstratifiziert
 Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; dL: Deziliter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; g: Gramm;
 HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PD-(L)1: Programmed-Cell-Death-(Ligand)-1; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse
 Quelle: (2)

Es werden keine Subgruppenanalysen für die Endpunkte *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Mukositis –Schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führen* durchgeführt.

Anhang 4-I: Spezifizierung der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse**Zentrale seröse Retinopathie**

Retinal detachment
Vitreous detachment
Retinal oedema
Retinopathy
Chorioretinopathy
Detachment of retinal pigment epithelium
Detachment of macular retinal pigment epithelium
Macular detachment
Serous retinal detachment
Subretinal fluid
Retinal thickening
Chorioretinitis
Serous retinopathy
Maculopathy
Choroidal effusion
Central serous chorioretinopathy

Augentoxizität

Retinal thickening
Blepharitis
Cataract
Cataract Subcapsular
Conjunctival haemorrhage
Conjunctival hyperaemia
Conjunctival hyperemia
Conjunctival Irritation
Corneal erosion
Corneal infiltrates
Dry eye
Eye inflammation
Eye irritation
Eye pain
Foreign body sensation in eyes
Keratitis

Lacrimation increased
Night blindness
Ocular hyperaemia
Photophobia
Vision blurred
Visual acuity reduced
Visual impairment
Xanthopsia
Xerophthalmia
Chorioretinitis
Conjunctivitis
Ulcerative keratitis
Retinal detachment
Vitreous detachment
Retinal oedema
Retinopathy
Chorioretinopathy
Detachment of retinal pigment epithelium
Detachment of macular retinal pigment epithelium
Macular detachment
Serous retinal detachment
Subretinal fluid
Retinal thickening
Chorioretinitis

Hyperphosphatämie

Hyperphosphatemia
Hyperphosphataemia

Nageltoxizität

Nail bed bleeding
Nail discolouration
Nail disorder
Nail dystrophy
Nail ridging
Nail toxicity
Onychalgia
Onychoclasia

Onycholysis
Paronychia
Onychomadesis

Hauttoxizität

Blister
Dry skin
Erythema
Hyperkeratosis
Palmar erythema
Plantar erythema
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome
Rash
Rash erythematous
Rash macular
Rash maculo-papular
Skin atrophy
Skin exfoliation
Skin fissures
Skin lesion
Skin ulcer
Toxic skin eruption
Xeroderma

Mundtrockenheit

Dry mouth
Aptyalism

Mukositis

Mucosal inflammation
Stomatitis