

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Avelumab (Bavencio®)*

Merck Serono GmbH  
und  
Pfizer Pharma GmbH

## **Modul 4A**

*Zur Erstlinienbehandlung des  
fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 20.11.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>19</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>24</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	25
4.2 Methodik.....	45
4.2.1 Fragestellung.....	45
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	48
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	52
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	52
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	53
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	54
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	55
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	57
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	57
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	57
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	70
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	71
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	72
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	75
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	78
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	78
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	80
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	84
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	87
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	102
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	104
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	105
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	106
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT.....	117
4.3.1.3.1.3 EQ-5D VAS – RCT.....	132
4.3.1.3.1.4 FKSI-DRS – RCT.....	149
4.3.1.3.1.5 FKSI-19 – RCT.....	170

4.3.1.3.1.6	Sicherheit – RCT .....	187
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	241
4.3.1.3.2.1	Gesamtüberleben – RCT .....	254
4.3.1.3.2.2	Progressionsfreies Überleben – RCT .....	256
4.3.1.3.2.3	EQ-5D VAS – RCT.....	258
4.3.1.3.2.4	Sicherheit – RCT .....	260
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	266
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	286
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	286
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	286
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	286
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	287
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	287
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	289
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	290
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	290
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	290
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	291
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	291
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	292
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	293
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	293
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	293
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	293
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	293
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	294
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	294
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	296
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	296
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	297
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	312
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	312
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	312
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	312
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	313
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	313
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	315
4.7	Referenzliste.....	316
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>321</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>328</b>

<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>333</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>334</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>449</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>464</b>
<b>Anhang 4-G : A priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie JAVELIN Renal 101.....</b>	<b>481</b>
G.1 Definition der Infusionsbedingten Reaktionen.....	481
G.2 Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse.....	481
<b>Anhang 4-H : Weitere Analysen der Studie JAVELIN Renal 101, die aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht in Abschnitt 4.3.1 dargestellt sind.....</b>	<b>485</b>
H.1 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, die in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 nicht dargestellt wurden .....	485
H.2 Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben.....	489
H.3 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben, die in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 nicht dargestellt wurden .....	495
H.4 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie.....	511
H.5 Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalysen zum Progressionsfreien Überleben .....	514
H.6 Deskriptive Verlaufsdarstellung der EQ-5D VAS (Gesamtpopulation) .....	516
H.7 Kaplan-Meier-Kurven für die Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt EQ-5D VAS.....	517
H.8 Deskriptive Verlaufsdarstellung des FKSI-DRS (Gesamtpopulation).....	523
H.9 Kaplan-Meier-Kurven für die Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt FKSI-DRS.....	524
H.10 Deskriptive Verlaufsdarstellung des FKSI-19 (Gesamtpopulation).....	530
H.11 Tabellarische Darstellung der unerwünschten Ereignisse einschließlich des Odds Ratios, des relativen Risikos und der Risikodifferenz .....	531
H.12 Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse.....	637
H.13 Kaplan-Meier-Kurven für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse .....	652
H.14 Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene .....	670
<b>Anhang 4-I : Weitere Analysen für den zweiten Datenschnitt der Studie JAVELIN Renal 101 als Ausgabe der statistischen Analysesoftware .....</b>	<b>678</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf den Resultaten der Studie JAVELIN Renal 101 – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) .....	31
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf den Resultaten der Studie JAVELIN Renal 101 – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 3$ ) .....	37
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2).....	48
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 3$ ) .....	50
Tabelle 4-5: Zusammensetzung des FKSI-19-Fragebogens und seiner Subskalen .....	66
Tabelle 4-6: Berücksichtigte Subgruppen .....	73
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-8: Übersicht aller geplanten und durchgeführten Datenschnitte der Studie JAVELIN Renal 101 .....	79
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-15: Studienabbrüche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-16: Therapieabbrüche und Therapiedauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	106

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-21: Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalysen) .....	111
Tabelle 4-24: Folgetherapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse) .....	113
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben.....	117
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	119
Tabelle 4-27: Beobachtungsdauer für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	122
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalysen).....	124
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse).....	127
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse).....	128
Tabelle 4-32: Operationalisierung von EQ-5D VAS .....	132
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	133
Tabelle 4-34: Beobachtungsdauer für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-35: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) .....	136
Tabelle 4-36: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zur Verschlechterung).....	139
Tabelle 4-37: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Rücklaufquote).....	140
Tabelle 4-38: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Compliance-Rate) .....	145
Tabelle 4-39: Operationalisierung von FKSI-DRS .....	149
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FKSI-DRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	150
Tabelle 4-41: Beobachtungsdauer für FKSI-DRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152

Tabelle 4-42: Ergebnisse für FKSI-DRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) .....	153
Tabelle 4-43: Ergebnisse für FKSI-DRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zur Verschlechterung).....	156
Tabelle 4-44: Ergebnisse für FKSI-DRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse für relevante Subskalen und Items).....	157
Tabelle 4-45: Ergebnisse für FKSI-DRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Rücklaufquote).....	160
Tabelle 4-46: Ergebnisse für FKSI-DRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Compliance-Rate) .....	165
Tabelle 4-47: Operationalisierung von FKSI-19.....	170
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FKSI-19 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	171
Tabelle 4-49: Beobachtungsdauer für FKSI-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4-50: Ergebnisse für FKSI-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) .....	174
Tabelle 4-51: Ergebnisse für FKSI-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse für die Subskala FWB).....	177
Tabelle 4-52: Ergebnisse für FKSI-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Rücklaufquote).....	178
Tabelle 4-53: Ergebnisse für FKSI-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Compliance-Rate) .....	183
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse.....	187
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	189
Tabelle 4-56: Beobachtungsdauer für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	190
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtraten).....	191
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse) .....	194
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Infusionsbedingte Reaktionen) .....	196
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in einem Studienarm oder $\geq 10$ Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil .....	198
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in einem	

Studienarm oder $\geq 10$ Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.....	205
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in einem Studienarm oder $\geq 10$ Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Gesamtpopulation.....	208
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwere Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm oder $\geq 10$ Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil.....	215
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwere Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm oder $\geq 10$ Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil .....	217
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwere Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm oder $\geq 10$ Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Gesamtpopulation.....	218
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwerwiegende Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm oder $\geq 10$ Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil.....	220
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwerwiegende Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm oder $\geq 10$ Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil .....	221
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwerwiegende Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm oder $\geq 10$ Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Gesamtpopulation.....	222
Tabelle 4-69: Matrix der in den Teilpopulationen durchgeführten Subgruppenanalysen .....	242
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (Interaktionsterme).....	243
Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ....	254
Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil.....	256
Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.....	258
Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtraten) – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil .....	260



Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtraten) – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.....	262
Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	287
Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	287
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	288
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	288
Tabelle 4-80: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	289
Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	291
Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	291
Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	292
Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	294
Tabelle 4-85: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf den Resultaten der Studie JAVELIN Renal 101 – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) .....	298
Tabelle 4-86: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf den Resultaten der Studie JAVELIN Renal 101 – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 3$ ).....	305
Tabelle 4-87: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	312
Tabelle 4-88: Liste der eingeschlossenen Studien .....	315
Tabelle 4-89 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil .....	334
Tabelle 4-90 (Anhang): Ausgeschlossene Studien: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil.....	334
Tabelle 4-91 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.....	392
Tabelle 4-92 (Anhang): Ausgeschlossene Studien: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ....	393
Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JAVELIN Renal 101 .....	449
Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JAVELIN Renal 101 .....	465

Tabelle 4-95 (Anhang): PT für die Definition Immunvermittelter unerwünschter Ereignisse .....	482
Tabelle 4-96 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (Gesamtraten).....	531
Tabelle 4-97 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse).....	534
Tabelle 4-98 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (Infusionsbedingte Reaktionen) .....	536
Tabelle 4-99 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (SOC/PT für häufige Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in einem Studienarm oder $\geq 10$ Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil.....	538
Tabelle 4-100 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (SOC/PT für häufige Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in einem Studienarm oder $\geq 10$ Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil .....	565
Tabelle 4-101 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (SOC/PT für häufige Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in einem Studienarm oder $\geq 10$ Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Gesamtpopulation.....	577
Tabelle 4-102 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (SOC/PT für häufige schwere Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm oder $\geq 10$ Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil.....	607
Tabelle 4-103 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (SOC/PT für häufige schwere Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm oder $\geq 10$ Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil	614
Tabelle 4-104 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (SOC/PT für häufige schwere Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm oder $\geq 10$ Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Gesamtpopulation .....	620
Tabelle 4-105 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (SOC/PT für häufige schwerwiegende Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm oder $\geq 10$ Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil.....	627
Tabelle 4-106 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (SOC/PT für häufige schwerwiegende Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm oder $\geq 10$ Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil	630

Tabelle 4-107 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (SOC/PT für häufige schwerwiegende Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm oder $\geq 10$ Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Gesamtpopulation .....	633
Tabelle 4-108 (Anhang): Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in einem Studienarm oder $\geq 10$ Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil.....	670
Tabelle 4-109 (Anhang): Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in einem Studienarm oder $\geq 10$ Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil .....	675
Tabelle 4-110 (Anhang): Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwere Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm oder $\geq 10$ Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil.....	676
Tabelle 4-111 (Anhang): Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwere Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm oder $\geq 10$ Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil .....	677

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	81
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil.....	82
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil .....	83
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	110
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101.....	110
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	123
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	123
Abbildung 8: Verlaufsdarstellung für EQ-5D VAS in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung der EQ-5D VAS gegenüber Studienbeginn) .....	137
Abbildung 9: Verlaufsdarstellung für EQ-5D VAS in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung der EQ-5D VAS gegenüber Studienbeginn) .....	138
Abbildung 10: Verlaufsdarstellung für FKSI-DRS in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung des Gesamtscores gegenüber Studienbeginn).....	154
Abbildung 11: Verlaufsdarstellung für FKSI-DRS in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung des Gesamtscores gegenüber Studienbeginn) .....	155
Abbildung 12: Verlaufsdarstellung für FKSI-19 in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung des Gesamtscores gegenüber Studienbeginn).....	175
Abbildung 13: Verlaufsdarstellung für FKSI-19 in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung des Gesamtscores gegenüber Studienbeginn) .....	176
Abbildung 14 (Anhang): Patientenfluss in der Studie JAVELIN Renal 101 (zweiter Datenschnitt) .....	463

Abbildung 15 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	485
Abbildung 16 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Per-Protocol-Population) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	486
Abbildung 17 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Per-Protocol-Population) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	487
Abbildung 18 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation (Per-Protocol-Population) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	488
Abbildung 19 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 – Subgruppe Geografische Region (alternative Einteilung): Nordamerika.....	489
Abbildung 20 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 – Subgruppe Geografische Region (alternative Einteilung): Europa ..	490
Abbildung 21 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 – Subgruppe Geografische Region (alternative Einteilung): Asien ....	491
Abbildung 22 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 – Subgruppe Geografische Region (alternative Einteilung): Restliche Länder.....	492
Abbildung 23 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 – Subgruppe Vorausgegangene Nephrektomie: Ja.....	493
Abbildung 24 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 – Subgruppe Vorausgegangene Nephrektomie: Nein .....	494
Abbildung 25 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	495
Abbildung 26 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Prüfarztbewertung in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101.....	496
Abbildung 27 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Prüfarztbewertung in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	497
Abbildung 28 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Prüfarztbewertung in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	498

Abbildung 29 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Per-Protocol-Population) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	499
Abbildung 30 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Per-Protocol-Population) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	500
Abbildung 31 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben in der Gesamtpopulation (Per-Protocol-Population) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	501
Abbildung 32 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Analyse ohne Berücksichtigung von Folgetherapien als Zensierungsgrund in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	502
Abbildung 33 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Analyse ohne Berücksichtigung von Folgetherapien als Zensierungsgrund in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	503
Abbildung 34 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Analyse ohne Berücksichtigung von Folgetherapien als Zensierungsgrund in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101.....	504
Abbildung 35 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Analyse mit Berücksichtigung aller Progressionen und Todesfälle als Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101.....	505
Abbildung 36 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Analyse mit Berücksichtigung aller Progressionen und Todesfälle als Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	506
Abbildung 37 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Analyse mit Berücksichtigung aller Progressionen und Todesfälle als Ereignis in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101.....	507
Abbildung 38 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Analyse mit Berücksichtigung aller Todesfälle als Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	508
Abbildung 39 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Analyse mit Berücksichtigung aller Todesfälle als Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	509
Abbildung 40 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Analyse mit Berücksichtigung aller Todesfälle als Ereignis in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	510

Abbildung 41 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	511
Abbildung 42 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	512
Abbildung 43 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101.....	513
Abbildung 44 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 – Subgruppe Alter <65 Jahre .....	514
Abbildung 45 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 – Subgruppe Alter ≥65 Jahre .....	515
Abbildung 46 (Anhang): Verlaufsdarstellung für die EQ-5D VAS in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung der EQ-5D VAS gegenüber Studienbeginn) .....	516
Abbildung 47 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um eine MID von 7 Punkten in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101.....	517
Abbildung 48 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um eine MID von 10 Punkten in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101.....	518
Abbildung 49 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um eine MID von 7 Punkten in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101.....	519
Abbildung 50 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um eine MID von 10 Punkten in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101.....	520
Abbildung 51 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um eine MID von 7 Punkten in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	521
Abbildung 52 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um eine MID von 10 Punkten in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	522
Abbildung 53 (Anhang): Verlaufsdarstellung für den FKSI-DRS-Gesamtscore in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung des Gesamtscores gegenüber Studienbeginn).....	523
Abbildung 54 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FKSI-DRS-Gesamtscores um eine MID von 3 Punkten in der Teilpopulation der	

Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	524
Abbildung 55 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur <i>endgültigen</i> Verschlechterung des FKSI-DRS-Gesamtscores um eine MID von 3 Punkten in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	525
Abbildung 56 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FKSI-DRS-Gesamtscores um eine MID von 3 Punkten in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101.....	526
Abbildung 57 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur <i>endgültigen</i> Verschlechterung des FKSI-DRS-Gesamtscores um eine MID von 3 Punkten in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	527
Abbildung 58 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FKSI-DRS-Gesamtscores um eine MID von 3 Punkten in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	528
Abbildung 59 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur <i>endgültigen</i> Verschlechterung des FKSI-DRS-Gesamtscores um eine MID von 3 Punkten in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	529
Abbildung 60 (Anhang): Verlaufsdarstellung für FKSI-19 in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung des Gesamtscores gegenüber Studienbeginn) .....	530
Abbildung 61 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101.....	637
Abbildung 62 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (NCI-CTCAE-Grad $\geq 3$ ) in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101.....	638
Abbildung 63 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	639
Abbildung 64 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignis (Abbruch von Avelumab oder Axitinib versus Sunitinib) in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101.....	640
Abbildung 65 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignis (Abbruch von Avelumab und Axitinib versus Sunitinib) in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101.....	641



Abbildung 66 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	642
Abbildung 67 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (NCI-CTCAE-Grad $\geq 3$ ) in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	643
Abbildung 68 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	644
Abbildung 69 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignis (Abbruch von Avelumab oder Axitinib versus Sunitinib) in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	645
Abbildung 70 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignis (Abbruch von Avelumab und Axitinib versus Sunitinib) in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	646
Abbildung 71 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in der Gesamtpopulation (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 ...	647
Abbildung 72 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (NCI-CTCAE-Grad $\geq 3$ ) in der Gesamtpopulation (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	648
Abbildung 73 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis in der Gesamtpopulation (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	649
Abbildung 74 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignis (Abbruch von Avelumab oder Axitinib versus Sunitinib) in der Gesamtpopulation (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	650
Abbildung 75 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignis (Abbruch von Avelumab und Axitinib versus Sunitinib) in der Gesamtpopulation (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	651
Abbildung 76 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Infusionsbedingten Reaktion in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	652
Abbildung 77 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten schweren Infusionsbedingten Reaktion (NCI-CTCAE-Grad $\geq 3$ ) in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	653
Abbildung 78 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten schwerwiegenden Infusionsbedingten Reaktion in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	654

Abbildung 79 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten Immunvermittelten unerwünschten Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101.....	655
Abbildung 80 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schweren Immunvermittelten unerwünschten Ereignis (NCI-CTCAE-Grad $\geq 3$ ) in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	656
Abbildung 81 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden Immunvermittelten unerwünschten Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101.....	657
Abbildung 82 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Infusionsbedingten Reaktion in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	658
Abbildung 83 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten schweren Infusionsbedingten Reaktion (NCI-CTCAE-Grad $\geq 3$ ) in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	659
Abbildung 84 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten schwerwiegenden Infusionsbedingten Reaktion in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	660
Abbildung 85 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten Immunvermittelten unerwünschten Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	661
Abbildung 86 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schweren Immunvermittelten unerwünschten Ereignis (NCI-CTCAE-Grad $\geq 3$ ) in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	662
Abbildung 87 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden Immunvermittelten unerwünschten Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	663
Abbildung 88 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Infusionsbedingten Reaktion in der Gesamtpopulation (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101..	664
Abbildung 89 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten schweren Infusionsbedingten Reaktion (NCI-CTCAE-Grad $\geq 3$ in der Gesamtpopulation (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	665
Abbildung 90 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten schwerwiegenden Infusionsbedingten Reaktion in der Gesamtpopulation (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	666
Abbildung 91 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten Immunvermittelten unerwünschten Ereignis in der Gesamtpopulation (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	667

Abbildung 92 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schweren Immunvermittelten unerwünschten Ereignis (NCI-CTCAE-Grad $\geq 3$ in der Gesamtpopulation (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	668
Abbildung 93 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden Immunvermittelten unerwünschten Ereignis in der Gesamtpopulation (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 .....	669

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
AUS	Australien
AUT	Österreich
BEL	Belgien
BICR	Blinded Independent Central Review
BID	Zweimal täglich (lat. bis in die)
BL	Baseline
C	Zyklus
CAN	Kanada
CD	Cluster of Differentiation
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
$C_{max}$	Maximale Plasmakonzentration (Maximum Plasma Concentration)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRF	Case Report Form
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
$C_{trough}$	Minimale Plasmakonzentration (Trough Plasma Concentration)
CYP 3A4/5	Cytochrom P450 3A4/5
D	Tag
DEU	Deutschland
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNK	Dänemark
DRS	Disease-Related Symptoms Subscale
DRS-E	Disease-Related Symptoms Subscale – Emotional
DRS-P	Disease-Related Symptoms Subscale – Physical

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EC	Ethikkommission (Ethics Committee)
ECOG-PS	Eastern Cooperative of Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EOT	Behandlungsende (End of Treatment)
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen 5 Level
ESP	Spanien
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FFPE	Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe
FKSI	Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index
FRA	Frankreich
FUP	Short-Term-Follow-up
FWB	Functional and Well-Being Subscale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBR	Vereinigtes Königreich
GCP	Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice)
GCP-V	Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HUN	Ungarn
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IFN- $\alpha$	Interferon-alpha
IFN- $\alpha$ -2a	Interferon-alpha-2a
IL-2	Interleukin 2
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IRB	Institutional Review Board
IRT	Interactive Response Technology
ISR	Israel
ITA	Italien
ITT	Intention to Treat
IVR	Interactive Voice Response
IWR	Interactive Web Response
JPN	Japan
KI	Konfidenzintervall
KOR	Korea
LFUP	Long-Term-Follow-up
LS	Least Squares
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MEX	Mexiko
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MTC	Mixed Treatment Comparison
MUGA	Multiple Grated Acquisition
NB	Nicht berechenbar
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
ND	Subgruppenvariable wird nicht dargestellt
NE	Nicht erreicht
NLD	Niederlande
NZL	Neuseeland
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progression (Progressive Disease)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PD-1	Programmierter-Zelltod-Protein 1 (Programmed Cell Death Protein 1)
PD-L1/PD-L2	Programmierter-Zelltod-Ligand 1 oder 2 (Programmed Cell Death Ligand 1 or 2)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PFS2	Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie
PP	Per Protocol
PR	Teilweises Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome)
PROMIS-29	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29
PT	Preferred Term
Q1/Q3	Erstes/drittes Quartil
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
ROU	Rumänien
RR	Relatives Risiko
RUS	Russland
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stabile Erkrankung (Stabile Disease)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
Std	Standardabweichung (Standard Deviation)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SWE	Schweden
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TSE	Treatment Side Effects Subscale
UE	Unerwünschte Ereignisse
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visual Analogue Scale
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie



#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Avelumab (Bavencio®) ist für die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in Kombination mit Axitinib angezeigt. Die Zulassung für die Indikationserweiterung von Avelumab für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, wurde von der Europäischen Kommission am 24. Oktober 2019 erteilt.

In Modul 4A dieses Dokuments soll die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Avelumab in der Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in Kombination mit Axitinib gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Sunitinib anhand von randomisierten kontrollierten Studien (RCT; Randomized Controlled Trial) bewertet werden.

Unter Berücksichtigung der Beratung des G-BA werden dabei die folgenden zwei Teilpopulationen separat betrachtet:

- Teilpopulation 1: Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC [International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium]-Score 0-2)
- Teilpopulation 2: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ )

##### **Datenquellen**

Zur Informationsbeschaffung für das zu bewertende Arzneimittel Avelumab wurden verschiedene Datenquellen herangezogen. Die systematische Literaturrecherche (durchgeführt in den Datenbanken MEDLINE [Medical Literature Analysis and Retrieval System Online], EMBASE [Excerpta Medica Database] und Cochrane Central Register of Controlled Trials) und die Suche in Studienregistern (durchgeführt in den Registern ClinicalTrials.gov, EU-CTR [European Union Clinical Trials Register], ICTRP [International Clinical Trials Registry Platform] Search Portal und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund) dienen zur Identifikation aller relevanten RCT für das zu bewertende Arzneimittel Avelumab.

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

Um Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der Fragestellung geeignet sind, wurde eine systematische Literaturrecherche und Registersuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Im Rahmen der Recherche wurde neben der zulassungsbegründenden Studie JAVELIN Renal 101 keine weitere Evidenz identifiziert, die für die Nutzenbewertung relevant ist.

Die für die Berücksichtigung von Studien zugrunde gelegten Kriterien hinsichtlich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und Studientyp werden im Folgenden näher beschrieben.

### ***Patientenpopulation***

Die im vorliegenden Dossier betrachtete Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

Unter Berücksichtigung der Beratung des G-BA werden dabei Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ) separat betrachtet.

Der Zulassung von Avelumab im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms liegt die randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie JAVELIN Renal 101 zugrunde. Diese Studie schloss Patienten mit günstigem/intermediärem und ungünstigem Risikoprofil ein. Entsprechend können für die Nutzenbewertung jeweils die Ergebnisse getrennt für die beiden Teilpopulationen dargestellt werden.

### ***Intervention***

Die zu bewertende Intervention ist die Behandlung mit Avelumab (in Kombination mit Axitinib). Gemäß aktueller Fachinformation ist Avelumab einmal alle zwei Wochen über 60 Minuten in einer Dosierung von 800 mg intravenös zu verabreichen. Axitinib ist in einer Dosis von 5 mg oral zweimal täglich einzunehmen. Die Behandlung mit Avelumab in Kombination mit Axitinib soll fortgesetzt werden, bis eine Progression auftritt oder sie vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Die gemäß Fachinformation von Avelumab zugelassene Dosierung beträgt 800 mg einmal alle zwei Wochen über 60 Minuten. Die im vorliegenden Dossier zu bewertende Studie verwendet eine Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen. Zwischen den beiden Dosierungen besteht aus Sicht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA; European Medicines Agency) eine Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit.

### ***Vergleichstherapie***

Als Vergleichstherapie werden die vom G-BA vergebenen Wirkstoffe der zVT berücksichtigt. Bezüglich der zVT wurde in einem Beratungsgespräch am 10. April 2019 (Beratungsanforderung 2019-B-030) innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets vom G-BA zwischen zwei therapierelevanten Teilpopulationen unterschieden:

a) für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit niedrigem bis mittlerem Risiko (IMDC-Score 0-2):

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha-2a (IFN- $\alpha$ -2a)  
oder
- Monotherapie mit Pazopanib  
oder
- Monotherapie mit Sunitinib

b) für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score  $\geq 3$ ):

- Temsirolimus  
oder
- Sunitinib

Im Rahmen der Zulassungsstudie JAVELIN Renal 101 erhielten die Patienten entweder Avelumab in Kombination mit Axitinib oder Sunitinib als Monotherapie. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird daher im vorliegenden Dossier die zVT Sunitinib als Vergleichstherapie für beide Teilpopulationen herangezogen.

### ***Endpunkte***

In Bezug auf § 2 Absatz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wird der Zusatznutzen anhand von patientenrelevanten therapeutischen Effekten, insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens, der Verbesserung des Gesundheitszustands, einer Verbesserung der Lebensqualität oder der Verringerung von Nebenwirkungen, bestimmt.

### ***Studientypen***

Mit der zulassungsbegründenden Studie JAVELIN Renal 101 liegt eine für die Fragestellung relevante RCT vor. Studien einer niedrigeren Evidenzstufe werden nicht einbezogen.

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

Grundlage der Bewertung bilden die aktuellsten Ergebnisse der Zulassungsstudie JAVELIN Renal 101.

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse berücksichtigt die methodische Qualität und Designaspekte der Studie sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch anhand der vorgegebenen Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials (Anhang 4-F). Darüber hinaus wurde die Studie anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements beschrieben und der Patientenfluss in einem Flow-Chart dargestellt (Anhang 4-E).

Bei der Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier wurden folgende Endpunkte aus dieser Studie berücksichtigt:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Progressionsfreies Überleben
  - Patientenberichtete Fragebögen zur Symptomatik/Gesundheitszustand
    - EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)
    - Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index - Disease-Related Symptoms Subscale (FKSI-DRS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - FKSI-19
- Sicherheit
  - Unerwünschte Ereignisse (insgesamt sowie unterteilt in häufige SOC [System Organ Class]/PT [Preferred Term])
  - Schwere unerwünschte Ereignisse (insgesamt sowie unterteilt in häufige SOC/PT)
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (insgesamt sowie unterteilt in häufige SOC/PT)
  - Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse (insgesamt)
  - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
    - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (insgesamt sowie unterteilt in schwere und schwerwiegende Ereignisse)
    - Infusionsbedingte Reaktionen (insgesamt sowie unterteilt in schwere und schwerwiegende Ereignisse)

Die Analysen für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell und einem stratifizierten Log-Rank-Test. Als Behandlungseffekt wird das Hazard Ratio (HR) herangezogen. Für das Progressionsfreie Überleben wird die Bewertung durch den Blinded Independent Central Review (BICR) als primär relevant betrachtet.

Die Analysen der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D VAS, FKSI-DRS und FKSI-19 basieren jeweils auf einem gemischten Modell (MMRM; Mixed Model for Repeated Measures) mit zufälligen Koeffizienten. Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen wird basierend auf dem Behandlungseffekt unter Verwendung eines Wald-Tests geprüft. Als maßgeblicher Effektschätzer wird Hedges'  $g$  herangezogen. Von einer relevanten Effektstärke wird ausgegangen, wenn das zugehörige Konfidenzintervall (KI) vollständig oberhalb von 0,2 bzw. unterhalb von -0,2 liegt.

Unerwünschte Ereignisse werden in der Studie unter Verwendung der Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute (NCI-CTCAE) Version 4.03

klassifiziert. Die Kodierung der unterschiedlichen Symptome bzw. Diagnosen erfolgte anhand von Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 21.0. „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse“ und „Infusionsbedingte Reaktionen“ waren als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse präspezifiziert.

In Anbetracht von unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Behandlungsarmen der Studie JAVELIN Renal 101 werden für die Nutzenbewertung Ereigniszeitanalysen basierend auf der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses der jeweiligen Kategorie als maßgeblich betrachtet. Als Behandlungseffekt wird das Hazard Ratio herangezogen.

Um die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich relevanter methodischer Entscheidungen im Rahmen der Datenerfassung bzw. Analyse zu untersuchen, wurde für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Darüber hinaus wurden für alle Endpunkte weitere supportive Analysen vorgenommen, die nicht der Untersuchung der methodischen Robustheit der als primär relevant herangezogenen Analysen dienen, sondern als ergänzende Analysen weitere Aspekte hinsichtlich der erfassten Daten oder des Therapieeffekts beleuchten.

Zur Identifikation potenziell für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikationen wurden im vorliegenden Dossier Subgruppenanalysen hinsichtlich der folgenden Merkmale vorgenommen:

- Alter
- Geschlecht
- Eastern Cooperative of Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)
- Geografische Region
- Geografische Region (alternative Einteilung)
- Abstammung
- Ethnie
- Vorausgegangene Nephrektomie
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-Score
- Programmierter-Zelltod-Ligand 1 (PD-L1; Programmed Cell Death Ligand 1)-Status

Die Subgruppenanalysen zu den oben aufgeführten Merkmalen waren für die Studie JAVELIN Renal 101 a priori geplant. Ausnahme bildet der PD-L1-Status, welcher in den präspezifizierten Analysen der Studie nicht als Subgruppenfaktor berücksichtigt wurde, da die Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren gemäß Studienprotokoll als eigenständige Subpopulation betrachtet wurden. Zur Identifizierung von Effektmodifikationen wurde pro Endpunkt für jedes Subgruppenmerkmal ein Interaktions- bzw. Homogenitätstest vorgenommen. Bei Vorliegen einer statistisch signifikanten Effektmodifikation ( $p < 0,05$ ) werden für den betreffenden Endpunkt separate Ergebnisse für die einzelnen Subgruppen präsentiert.

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Mittels der Literatur- und Registerrecherchen wurde die Zulassungsstudie JAVELIN Renal 101 als relevante Datenquelle identifiziert.

Die Studie JAVELIN Renal 101 ist eine randomisierte, kontrollierte, unverblindete, multinationale und multizentrische Phase-III-Studie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Die Studie JAVELIN Renal 101 ermöglicht für beide Teilpopulationen einen direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Sunitinib.

Nach der Klassifizierung der Evidenzstufen gemäß § 5 Absatz 6 der AM-NutzenV entspricht die Studie dem Evidenzlevel Ib. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie JAVELIN Renal 101 als niedrig eingestuft und die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher erlaubt die Studie JAVELIN Renal 101 aufgrund ihrer hohen Aussagekraft die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für beide Teilpopulationen als „Hinweis“ einzustufen.

Als maßgeblich für die Nutzenbewertung wird der aktuellste und der Zulassung zugrundeliegende Datenschnitt der Studie JAVELIN Renal 101 vom 28. Januar 2019 betrachtet; die präsentierten Ergebnisse und die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier beziehen sich ausschließlich auf diesen Datenschnitt.

**Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)**

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf den Resultaten der Studie JAVELIN Renal 101 – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

Endpunkt	Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib: Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunktkategorie
<b>MORTALITÄT</b>		
Gesamtüberleben	Median (Monate): NE vs. NE HR: 0,87 [0,63; 1,19]; p=0,3777	<b>Zusatznutzen nicht belegt</b>
<b>MORBIDITÄT</b>		
Progressionsfreies Überleben (BICR)	Median (Monate): 15,2 vs. 11,0 HR: 0,72 [0,59; 0,88]; p=0,0016	<b>Hinweis auf geringen Zusatznutzen</b>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Hedges' g: 0,00 [-0,15; 0,15]; p=0,9961	
Symptomatik (FKSI-DRS-Gesamtscore)	Hedges' g: -0,05 [-0,20; 0,11]; p=0,5572	
<b>GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT</b>		
FKSI-19-Gesamtscore	Hedges' g: -0,02 [-0,17; 0,14]; p=0,8224	<b>Zusatznutzen nicht belegt</b>
<b>SICHERHEIT</b>		
<b>Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse</b>		<b>Kein höherer bzw. geringerer Schaden</b>
• UE insgesamt	Median (Monate): 0,1 vs. 0,3 HR: 1,10 [0,94; 1,29]; p=0,2315	
• Schwere UE (NCI-CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Median (Monate): 2,8 vs. 2,3 HR: 0,83 [0,70; 0,99]; p=0,0338	
• Schwerwiegende UE	Median (Monate): 25,0 vs. 26,3 HR: 1,06 [0,83; 1,37]; p=0,6336	
• Zum Therapieabbruch führende UE <sup>a</sup>	Median (Monate): NE vs. NE HR: 1,69 [1,19; 2,40]; p=0,0032	



Endpunkt	Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib: Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunktkategorie
<b><i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i></b>		
• Immunvermittelte UE insgesamt	Median (Monate): 17,3 vs. NE HR: 11,00 [6,67; 18,15]; p<0,0001	
• Schwere Immunvermittelte UE (NCI-CTCAE-Grad ≥3)	Median (Monate): NE vs. NE HR: 38,40 [5,29; 278,76]; p<0,0001	
• Schwerwiegende Immunvermittelte UE	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 5,9% vs. 0,0%	
• Infusionsbedingte Reaktionen insgesamt	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 27,9% vs. 0,0%	
• Schwere Infusionsbedingte Reaktionen (NCI-CTCAE-Grad ≥3)	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 0,8% vs. 0,0%	
• Schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktionen	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 1,1% vs. 0,0%	
<b><i>Häufige unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)</i></b>		
Siehe Tabelle 4-60, Tabelle 4-63 und Tabelle 4-66.		
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse bei der Sicherheit beziehen sich auf die Zeit bis zum ersten jeweiligen Ereignis (Ereigniszeitanalysen).</p> <p>a: Abbruch von Avelumab oder Axitinib vs. Abbruch von Sunitinib</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index; HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium;</p> <p>KI: Konfidenzintervall; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus.</p>		

## ***Mortalität***

### ***Gesamtüberleben***

In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil verstarben bis zum Datenschnitt 20% der Patienten im Interventionsarm und 23% der Patienten im Kontrollarm. Das mediane Gesamtüberleben wurde bislang weder im Interventionsarm noch im Kontrollarm erreicht. Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Interventionsarm betrug nach einem Jahr 90% gegenüber 88% im Kontrollarm und nach zwei Jahren 74% gegenüber 71%.

Basierend auf der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein numerischer Überlebensvorteil für die Kombinationstherapie (HR [95%-KI]: 0,87 [0,63; 1,19]; p=0,3777).

Die mediane Beobachtungszeit von etwa 18 Monaten sowie die geringe Anzahl bisher aufgetretener Ereignisse in der Studie JAVELIN Renal 101 erlaubt noch keine finale Bewertung des Effekts auf das Gesamtüberleben. Dies gilt umso mehr, als in der Literatur für Patienten mit günstigem bzw. intermediärem Risikoprofil unter Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) ein medianes Gesamtüberleben von 43,2 Monaten bzw. 22,5 Monaten berichtet wird.

Dass Patienten jedoch von der Therapie mit Avelumab in Kombination mit Axitinib lange profitieren, zeigt sich in der einarmigen Studie JAVELIN Renal 100, in der 29 von 55 Patienten nach gut 52 Wochen medianem Follow-up weiterhin mit Avelumab in Kombination mit Axitinib therapiert werden.

In der Kategorie Mortalität kann, basierend auf den Ergebnissen des aktuellen Datenschnitts für den Endpunkt Gesamtüberleben, bislang in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil ein **Zusatznutzen nicht belegt** werden.

### **Morbidität**

#### *Progressionsfreies Überleben*

In der Studie JAVELIN Renal 101 zeigten in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil 50% der Patienten im Interventionsarm und 54% der Patienten im Kontrollarm eine Progression oder verstarben. Im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Patienten im Interventionsarm: Das Risiko für eine Progression der Erkrankung oder Tod war bei diesen Patienten 28% geringer als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,72 [0,59; 0,88]; p=0,0016).

Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens lag bei 15,2 Monaten im Interventionsarm gegenüber 11,0 Monaten im Kontrollarm. Für bisherige Therapien mit TKI werden in der Literatur mediane Dauern des progressionsfreien Überlebens von etwa 11 Monaten berichtet. Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens von 15,2 Monaten, sowie die Verlängerung der progressionsfreien Zeit um mehr als 4 Monate, die mit der Therapie von Avelumab in Kombination mit Axitinib erreicht werden, stellt für die Patienten eine klinisch relevante Verbesserung dar.

#### *EQ-5D VAS*

In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil ergaben sich während der Behandlung hinsichtlich der EQ-5D VAS vergleichbare Ergebnisse in den Studienarmen. Die MMRM-Analyse zeigte keine statistisch signifikante Differenz zwischen den Behandlungsarmen (Hedges' g [95%-KI]: 0,00 [-0,15; 0,15]; p=0,9961).

### *FKSI-DRS*

In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil ergaben sich während der Behandlung in Bezug auf den FKSI-DRS-Gesamtscore in der MMRM-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Hedges' g [95%-KI]: -0,05 [-0,20; 0,11]; p=0,5572).

Dieses Ergebnis zur Symptomatik wird auch durch die zusätzlich betrachteten Items „Ich habe Schmerzen“, „Ich habe Knochenschmerzen“ und „Ich bin erschöpft“ gestützt, bei denen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten.

In der Kategorie Morbidität ergibt sich, basierend auf den Ergebnissen zu den Endpunkten Progressionsfreies Überleben, EQ-5D VAS und FKSI-DRS, ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Avelumab gegenüber der zVT Sunitinib bei Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

#### *FKSI-19*

In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil ergaben sich während der Behandlung in Bezug auf den FKSI-19-Gesamtscore in der MMRM-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Hedges' g [95%-KI]: -0,02 [-0,17; 0,14]; p=0,8224).

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist, basierend auf den Ergebnissen des Endpunkts FKSI-19 in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

### *Sicherheit*

In der Studie JAVELIN Renal 101 zeigte sich in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil bei den unerwünschten Ereignissen im Vergleich der Studienarme insgesamt ein ausgewogenes Bild.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse insgesamt, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für die Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil zusammengefasst. Aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen liefern die rohen Inzidenzen ein verzerrtes Bild und die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen, basierend auf der Zeit bis zum ersten Ereignis, sind heranzuziehen.

#### *Unerwünschte Ereignisse insgesamt*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse unterscheidet sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,10 [0,94; 1,29]; p=0,2315).

*Schwere unerwünschte Ereignisse*

Das Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse ist unter Avelumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib um 17% reduziert (HR [95%-KI]: 0,83 [0,70; 0,99]; p=0,0338).

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unterscheidet sich statistisch nicht signifikant zwischen den zwei Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,06 [0,83; 1,37]; p=0,6336).

*Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse*

Bei den zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignissen (Abbruch von Avelumab oder Axitinib versus Abbruch von Sunitinib) wurde im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm ein statistisch signifikant höheres Risiko festgestellt (HR [95%-KI]: 1,69 [1,19; 2,40]; p=0,0032).

Bei dieser Analyse ist zu berücksichtigen, dass die Patienten im Interventionsarm zwei Wirkstoffe erhielten und bereits der Abbruch eines der Wirkstoffe (Avelumab oder Axitinib) als Therapieabbruch gewertet wurde, wohingegen im Kontrollarm für lediglich einen Wirkstoff (Sunitinib) ein Abbruch möglich war. Aus diesem Grund war zu erwarten, dass im Interventionsarm mehr Abbrüche auftreten als im Kontrollarm. Betrachtet man dagegen unerwünschte Ereignisse, die zum vollständigen Abbruch der Studienmedikation führten, zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms: So brachen im Interventionsarm 8% der Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses sowohl die Therapie mit Avelumab als auch die Therapie mit Axitinib ab, während im Kontrollarm 13% der Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Therapie mit Sunitinib abbrachen (HR [95%-KI]: 0,53 [0,33; 0,83]; p=0,0053).

*Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*

Das Risiko für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse ist im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 11,00 [6,67; 18,15]; p<0,0001).

Da Avelumab zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren gehört, ist aufgrund des Wirkmechanismus zu erwarten, dass unter Avelumab mehr Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse auftreten als unter der Therapie mit dem TKI Sunitinib. In der Fachinformation von Avelumab sind entsprechende Hinweise zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen enthalten. Auch im Risikomanagement-Plan (RMP) wurden bezüglich der immunvermittelten Nebenwirkungen entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung aufgeführt.

Infusionsbedingte Reaktionen konnten applikationsbedingt ausschließlich im Interventionsarm auftreten. Insgesamt zeigten 28% der Patienten im Interventionsarm mindestens eine Infusionsbedingte Reaktion. Dabei hatten 27% der Patienten ausschließlich leichte Ereignisse und 1% mindestens ein schweres Ereignis. Infusionsbedingte Reaktionen mit NCI-CTCAE-Grad  $\geq 4$  traten nicht auf. Schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktionen zeigten 1% der Patienten.

Aufgrund der Verabreichung von Avelumab als Infusion wurden die Ereignisse für Infusionsbedingte Reaktionen nur im Interventionsarm betrachtet. Im Kontrollarm hingegen können keine entsprechenden, therapiebedingten Ereignisse auftreten, da es sich bei Sunitinib um eine orale Therapie handelt. Die im Interventionsarm aufgetretenen Ereignisse waren bezüglich des Schweregrads von leichter bis moderater Intensität (NCI-CTCAE-Grad 1-3). Da bekannt ist, dass bei der Verabreichung von Avelumab, speziell bei den ersten vier Gaben, infusionsbedingte Reaktionen auftreten können, sind in der Fachinformation entsprechende Hinweise zur Vermeidung, Überwachung und Behandlung enthalten.

#### *Häufige unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)*

Auch bei den SOC und PT herrscht im Vergleich der Studienarme ein ausgewogenes Bild vor (siehe Tabelle 4-60, Tabelle 4-63 und Tabelle 4-66).

#### *Fazit für die Sicherheit*

In der Gesamtschau ergeben sich in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil für die Sicherheit sowohl positive als auch negative Effekte sowohl für die Therapie mit Avelumab in Kombination mit Axitinib als auch für Sunitinib.

Unterstützend zeigt das Ergebnis des patientenberichteten Items „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ einen statistisch signifikanten Effekt zu Gunsten des Interventionsarms, wobei jedoch nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Effektgröße im irrelevanten Bereich liegt.

Für die Kategorie der Sicherheit ergibt sich kein Anzeichen für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, **ein höherer oder geringerer Schaden ist nicht belegt.**

**Patienten mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score  $\geq 3$ )**

Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf den Resultaten der Studie JAVELIN Renal 101 – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ )

Endpunkt	Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib: Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunktkategorie
<b>MORTALITÄT</b>		
Gesamtüberleben	Median (Monate): 21,2 vs. 11,0 HR: 0,50 [0,31; 0,81]; p=0,0045	<b>Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>MORBIDITÄT</b>		
Progressionsfreies Überleben (BICR)	Median (Monate): 6,0 vs. 2,9 HR: 0,54 [0,36; 0,84]; p=0,0049	<b>Hinweis auf geringen Zusatznutzen</b>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Hedges' g: 0,42 [0,04; 0,80]; p=0,0321	
Symptomatik (FKSI-DRS-Gesamtscore)	Hedges' g: 0,49 [0,11; 0,87]; p=0,0111	
<b>GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT</b>		
FKSI-19-Gesamtscore	Hedges' g: 0,64 [0,26; 1,03]; p=0,0010	<b>Hinweis auf geringen Zusatznutzen</b>
<b>SICHERHEIT</b>		
<b>Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse</b>		<b>Kein höherer bzw. geringerer Schaden</b>
• UE insgesamt	Median (Monate): 0,1 vs. 0,2 HR: 1,10 [0,76; 1,60]; p=0,6051	
• Schwere UE (NCI-CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Median (Monate): 1,9 vs. 2,2 HR: 1,05 [0,72; 1,55]; p=0,7899	
• Schwerwiegende UE	Median (Monate): 8,0 vs. 5,6 HR: 0,84 [0,53; 1,33]; p=0,4589	
• Zum Therapieabbruch führende UE <sup>a</sup>	Median (Monate): 16,9 vs. NE HR: 1,81 [0,93; 3,51]; p=0,0754	

Endpunkt	Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib: Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunktkategorie
<b><i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i></b>		
• Immunvermittelte UE insgesamt	Median (Monate): 11,2 vs. NE HR: 9,79 [2,98; 32,14]; p<0,0001	
• Schwere Immunvermittelte UE (NCI-CTCAE-Grad ≥3)	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 12,5% vs. 0,0%	
• Schwerwiegende Immunvermittelte UE	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 12,5% vs. 0,0%	
• Infusionsbedingte Reaktionen insgesamt	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 31,9% vs. 0,0%	
• Schwere Infusionsbedingte Reaktionen (NCI-CTCAE-Grad ≥3)	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 5,6% vs. 0,0%	
• Schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktionen	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 2,8% vs. 0,0%	
<b><i>Häufige unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)</i></b>		
Siehe Tabelle 4-61, Tabelle 4-64 und Tabelle 4-67.		
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse bei der Sicherheit beziehen sich auf die Zeit bis zum ersten jeweiligen Ereignis (Ereigniszeitanalysen).</p> <p>a: Abbruch von Avelumab oder Axitinib vs. Abbruch von Sunitinib</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index; HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium;</p> <p>KI: Konfidenzintervall; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus.</p>		

## **Mortalität**

### **Gesamtüberleben**

In der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil verstarben bis zum Datenschnitt 46% der Patienten im Interventionsarm und 63% der Patienten im Kontrollarm. Aufgrund der höheren Mortalität in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil liegen für diese Teilpopulation bereits belastbare Daten zum Gesamtüberleben vor. Im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Überlebensvorteil für die Patienten im Interventionsarm; das Mortalitätsrisiko ist im

Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm um die Hälfte reduziert (HR [95%-KI]: 0,50 [0,31; 0,81]; p=0,0045). Die mediane Überlebensdauer hat sich mit 21,2 Monaten im Interventionsarm gegenüber den 11,0 Monaten im Kontrollarm fast verdoppelt.

In der Kategorie Mortalität ergibt sich, basierend auf den Ergebnissen für den Endpunkt Gesamtüberleben, ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Avelumab gegenüber der zVT Sunitinib bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil. Die Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um mehr als 10 Monate stellt eine große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar.

### **Morbidität**

#### *Progressionsfreies Überleben*

In der Studie JAVELIN Renal 101 zeigten in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil 63% der Patienten im Interventionsarm und 79% der Patienten im Kontrollarm eine Progression oder verstarben. Im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Patienten im Interventionsarm. Das Risiko für eine Progression der Erkrankung oder Tod war bei diesen Patienten 46% geringer als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,54 [0,36; 0,84]; p=0,0049). Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens hat sich mit 6,0 Monaten im Interventionsarm gegenüber 2,9 Monaten im Kontrollarm etwa verdoppelt.

#### *EQ-5D VAS*

In der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ergab sich während der Behandlung hinsichtlich der EQ-5D VAS kein relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Der MMRM-Analyse entsprechend wies die EQ-5D VAS während der Behandlung im adjustierten Mittelwert im Interventionsarm eine Verbesserung von 6,9 Punkten und im Kontrollarm eine Verbesserung von 0,8 Punkten gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant; allerdings schließt das für Hedges' g berechnete 95%-Konfidenzintervall den Wert 0,2 mit ein, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Effektgröße im irrelevanten Bereich liegt (Hedges' g [95%-KI]: 0,42 [0,04; 0,80]; p=0,0321).

#### *FKSI-DRS*

In der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ergab sich während der Behandlung in Bezug auf den FKSI-DRS-Gesamtscore kein relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Der MMRM-Analyse entsprechend wies der FKSI-DRS-Gesamtscore während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert im Interventionsarm eine Verbesserung von 2,2 Punkten und im Kontrollarm eine Verbesserung von 0,1 Punkten gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant, allerdings schließt das für Hedges' g berechnete 95%-Konfidenzintervall den Wert 0,2 mit ein, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Effektgröße im irrelevanten Bereich liegt (Hedges' g [95%-KI]: 0,49 [0,11; 0,87]; p=0,0111).



Dieses Ergebnis zur Symptomatik wird auch durch die zusätzlich betrachteten Items „Ich habe Schmerzen“, „Ich habe Knochenschmerzen“ und „Ich bin erschöpft“ gestützt. Bei den Items „Ich habe Knochenschmerzen“ und „Ich bin erschöpft“ ergab sich im Rahmen der MMRM-Analyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Für das Item „Ich habe Schmerzen“ zeigte sich dagegen ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms, bei dem jedoch nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Effektgröße im irrelevanten Bereich liegt.

In der Kategorie Morbidität ergibt sich, basierend auf den Ergebnissen zu den Endpunkten Progressionsfreies Überleben, EQ-5D VAS und FKSI-DRS, ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Avelumab gegenüber der zVT Sunitinib bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### ***FKSI-19***

In der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ergab sich während der Behandlung in Bezug auf den FKSI-19-Gesamtscore ein Vorteil der Therapie mit Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. In der MMRM-Analyse wies der FKSI-19-Gesamtscore während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert im Interventionsarm eine Verbesserung von 3,0 Punkten und im Kontrollarm eine Verschlechterung von 2,2 Punkten gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant und zudem als klinisch relevant einzustufen (Hedges' g [95%-KI]: 0,64 [0,26; 1,03]; p=0,0010).

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich, basierend auf den Ergebnissen des Endpunkts FKSI-19, ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Avelumab gegenüber der zVT Sunitinib in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.

### ***Sicherheit***

In der Studie JAVELIN Renal 101 zeigte sich in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil bei den unerwünschten Ereignissen im Vergleich der Studienarme insgesamt ein ausgewogenes Bild.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse insgesamt, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für die Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil zusammengefasst. Aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen liefern die rohen Inzidenzen ein verzerrtes Bild und die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen, basierend auf der Zeit bis zum ersten Ereignis, sind heranzuziehen.

*Unerwünschte Ereignisse insgesamt*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse unterscheidet sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,10 [0,76; 1,60]; p=0,6051).

*Schwere unerwünschte Ereignisse*

Das Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse unterscheidet sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,05 [0,72; 1,55]; p=0,7899).

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unterscheidet sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 0,84 [0,53; 1,33]; p=0,4589).

*Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse*

Das Risiko für zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse (Abbruch von Avelumab oder Axitinib versus Abbruch von Sunitinib) unterscheidet sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,81 [0,93; 3,51]; p=0,0754). Auch bezüglich der unerwünschten Ereignisse, die zum vollständigen Abbruch der Studienmedikation führten, zeigte sich zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,60 [0,27; 1,34]; p=0,2081).

*Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*

Das Risiko für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse ist im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 9,79 [2,98; 32,14]; p<0,0001).

Da Avelumab zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren gehört, ist aufgrund des Wirkmechanismus zu erwarten, dass unter Avelumab mehr Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse auftreten als unter der Therapie mit dem TKI Sunitinib. In der Fachinformation von Avelumab sind entsprechende Hinweise zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen enthalten. Auch im RMP wurden bezüglich der immunvermittelten Nebenwirkungen entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung aufgeführt.

Infusionsbedingte Reaktionen konnten applikationsbedingt ausschließlich im Interventionsarm auftreten. Insgesamt zeigten 32% der Patienten im Interventionsarm mindestens eine Infusionsbedingte Reaktion. Dabei hatten 26% der Patienten ausschließlich leichte Ereignisse und 6% mindestens ein schweres Ereignis; Infusionsbedingte Reaktionen mit NCI-CTCAE-Grad  $\geq 4$  traten nicht auf. Schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktionen zeigten 3% der Patienten.

Aufgrund der Verabreichung von Avelumab als Infusion wurden die Ereignisse für Infusionsbedingte Reaktionen nur im Interventionsarm betrachtet. Im Kontrollarm hingegen können keine entsprechenden, therapiebedingten Ereignisse auftreten, da es sich bei Sunitinib um eine orale Therapie handelt. Die im Interventionsarm aufgetretenen Ereignisse waren bezüglich des Schweregrads von leichter bis moderater Intensität (NCI-CTCAE-Grad 1-3). Da bekannt ist, dass bei der Verabreichung von Avelumab, speziell bei den ersten vier Gaben,

infusionsbedingte Reaktionen auftreten können, sind in der Fachinformation entsprechende Hinweise zur Vermeidung, Überwachung und Behandlung enthalten.

#### *Häufige unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)*

Auch bei den SOC und PT herrscht im Vergleich der Studienarme ein ausgewogenes Bild vor (siehe Tabelle 4-61, Tabelle 4-64 und Tabelle 4-67).

#### *Fazit für die Sicherheit*

In der Gesamtschau ergeben sich in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil für die Sicherheit sowohl positive als auch negative Effekte sowohl für die Therapie mit Avelumab in Kombination mit Axitinib als auch für Sunitinib.

Unterstützend zeigt das Ergebnis des patientenberichteten Items „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ einen statistisch signifikanten Effekt zu Gunsten des Interventionsarms, wobei jedoch nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Effektgröße im irrelevanten Bereich liegt.

Für die Kategorie der Sicherheit ergibt sich kein Anzeichen für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, **ein höherer oder geringerer Schaden ist nicht belegt**.

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

#### *Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)*

Für die Therapie mit Avelumab ergab sich in der Studie JAVELIN Renal 101 für den Endpunkt Gesamtüberleben ein numerischer Überlebensvorteil für die Patienten im Interventionsarm. In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil verstarben bisher in beiden Studienarmen etwa 20% der Patienten. Für die Kategorie Mortalität kann aufgrund des frühen Zeitpunkts des aktuellen Datenschnitts der Zusatznutzen nicht belegt werden.

Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens war im Interventionsarm mit 15,2 Monaten gegenüber 11,0 Monaten im Kontrollarm um mehr als 4 Monate verlängert. Für das Progressionsfreie Überleben besteht in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Avelumab. Das Risiko für eine Progression oder zu versterben wurde durch Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib um 28% reduziert. Dies stellt für die Patienten eine klinisch relevante Verbesserung dar. Für die Endpunkte FKSI-DRS und EQ-5D VAS ergaben sich während der Behandlung vergleichbare Ergebnisse in den Studienarmen. In der Kategorie Morbidität ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Avelumab gegenüber der zVT Sunitinib bei Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil.

Für den Endpunkt FKSI-19 zeigten sich während der Behandlung vergleichbare Ergebnisse in den Studienarmen. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt kein Zusatznutzen für Avelumab vor.

Für die Sicherheit ergab sich kein Anzeichen für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab gegenüber Sunitinib. Dies wird gestützt durch das Ergebnis des patientenberichteten Items „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“: hier zeigte sich zwischen den beiden Therapien kein klinisch relevanter Unterschied.

Aufgrund des frühen Zeitpunkts des aktuellen Datenschnitts bezüglich des Gesamtüberlebens wird zusammenfassend für Avelumab in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

### ***Patienten mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score $\geq 3$ )***

Für die Therapie mit Avelumab ergab sich in der Studie JAVELIN Renal 101 für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil. Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens war im Interventionsarm mit 21,2 Monaten gegenüber 11,0 Monaten im Kontrollarm um 10,2 Monate verlängert. Dies entspricht fast einer Verdoppelung des medianen Gesamtüberlebens unter einer Therapie mit Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Die Risikoreduktion um 50% stellt eine erhebliche Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens dar und begründet einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität.

Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens war im Interventionsarm mit 6,0 Monaten gegenüber 2,9 Monaten im Kontrollarm etwa verdoppelt. Für das Progressionsfreie Überleben besteht in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Avelumab. Das Risiko für eine Progression oder zu versterben wurde durch Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib um 46% reduziert. Dies stellt für die Patienten eine klinisch relevante Verlängerung des therapeutischen Nutzens dar. Für die Endpunkte FKSI-DRS und EQ-5D VAS lag ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms vor. In der Kategorie Morbidität ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Avelumab gegenüber der zVT Sunitinib bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.

Für den Endpunkt FKSI-19 zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Avelumab. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

Für die Sicherheit ergab sich kein Anzeichen für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab gegenüber Sunitinib. Dies wird gestützt durch das Ergebnis des patientenberichteten Items „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“: hier zeigte sich zwischen den beiden Therapien kein klinisch relevanter Unterschied.

Zusammenfassend liegt für Avelumab in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ) ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

## 4.2 Methodik

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

### 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).

*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.*

Avelumab (Bavencio®) ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom angezeigt sowie in Kombination mit Axitinib als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom [1]. Die Zulassung für die Indikationserweiterung von Avelumab für die Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, wurde von der Europäischen Kommission am 24. Oktober 2019 erteilt.

In Modul 4A dieses Dossiers soll die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Avelumab in der Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in Kombination mit Axitinib bewertet werden.

Die Neubewertung von Avelumab für die Behandlung des metastasierten Merkelzellkarzinoms aufgrund der Aufhebung des Orphan-Drug-Status, die mit der Zulassungserweiterung einhergeht, wird in einem separaten Verfahren bewertet.

### Patientenpopulation

Die im vorliegenden Dossier betrachtete Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

Unter Berücksichtigung der Beratung des G-BA werden dabei die folgenden zwei Teilpopulationen separat betrachtet:

- Teilpopulation 1: Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)
- Teilpopulation 2: Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ )

Die Unterscheidung des günstigen/intermediären und des ungünstigen Risikoprofils erfolgt anhand des IMDC-Scores (Heng-Kriterien).

Der Zulassung von Avelumab im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms liegt die randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie JAVELIN Renal 101 zugrunde. Diese Studie schloss Patienten mit günstigem/intermediärem und ungünstigem Risikoprofil ein. Entsprechend können für die Nutzenbewertung jeweils die Ergebnisse getrennt für die beiden Teilpopulationen dargestellt werden. Ergänzend werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der JAVELIN Renal 101 aufgeführt.

### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist die Behandlung mit Avelumab (in Kombination mit Axitinib). Gemäß aktueller Fachinformation ist Avelumab einmal alle zwei Wochen über 60 Minuten in einer Dosierung von 800 mg intravenös zu verabreichen. Axitinib ist in einer Dosis von 5 mg oral zweimal täglich einzunehmen. Die Behandlung mit Avelumab in Kombination mit Axitinib soll fortgesetzt werden, bis eine Progression auftritt oder sie vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Die gemäß Fachinformation von Avelumab zugelassene Dosierung in der Indikation Nierenzellkarzinom beträgt 800 mg einmal alle zwei Wochen über 60 Minuten intravenös verabreicht. Die zulassungsbegründende Studie JAVELIN Renal 101 wird mit Avelumab in der Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen durchgeführt, dies entspricht der Dosierung der Erstzulassung von Avelumab in der Indikation Merkelzellkarzinom [2]. Basierend auf pharmakokinetischen Modellierungen und Simulationen konnte das Dosierungsschema auf eine Körpergewichtsunabhängige Dosierung von 800 mg einmal alle zwei Wochen vereinfacht werden. Gemäß Zulassung liegt eine Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit dieser Dosierung mit der zuvor zugelassenen Körpergewichts-adjustierten Dosierung vor, sodass auch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit dem alten auf das neu zugelassene Dosierungsschema besteht [3]. Sowohl die Dosierung von 800 mg alle zwei Wochen als auch die Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht werden für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

## Vergleichstherapie

In einem Beratungsgespräch am 10. April 2019 (Beratungsanforderung 2019-B-030) legte der G-BA die zVT wie folgt fest [4]:

a) für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit niedrigem bis mittlerem Risiko (IMDC-Score 0-2):

- Bevacizumab in Kombination mit IFN- $\alpha$ -2a  
oder
- Monotherapie mit Pazopanib  
oder
- Monotherapie mit Sunitinib

b) für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score  $\geq 3$ ):

- Temsirolimus  
oder
- Sunitinib

Im Rahmen der Zulassungsstudie JAVELIN Renal 101 erhielten die Patienten entweder Avelumab in Kombination mit Axitinib oder Sunitinib als Monotherapie. Somit ermöglicht die Studie einen direkten Vergleich gegenüber der zVT Sunitinib unabhängig vom Risikoprofil. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab wird im vorliegenden Dossier die Monotherapie mit Sunitinib als zVT für beide Teilpopulationen herangezogen.

## Endpunkte

In Bezug auf § 2 Absatz 3 AM-NutzenV wird der Zusatznutzen anhand von patientenrelevanten therapeutischen Effekten, insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens, der Verbesserung des Gesundheitszustands, einer Verbesserung der Lebensqualität oder der Verringerung von Nebenwirkungen, bestimmt [5]. Dementsprechend werden die folgenden Endpunktkategorien und Endpunkte berücksichtigt:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Progressionsfreies Überleben
  - Relevante Patientenfragebögen zur Symptomatik
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit

Weitere Details zu den konkreten Endpunkten aus der Zulassungsstudie JAVELIN Renal 101, die in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt werden, ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.



## Studientypen

Mit der zulassungsbegründenden Studie JAVELIN Renal 101 liegt eine für die Fragestellung relevante RCT vor. Studien einer niedrigeren Evidenzstufe werden nicht einbezogen.

### 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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.*

Es wird eine systematische Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Die Selektionskriterien sind in Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

Kriterium	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
	<b>E1</b>	<b>A1</b>
Patientenpopulation (Indikation) (P)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten unter 18 Jahre</li> <li>• (Krebs-)Erkrankungen ausschließlich außerhalb der Indikation</li> <li>• Systemisch vorbehandelte Patienten</li> <li>• Tierexperimentelle Studien</li> </ul>

<b>Kriterium</b>	<b>Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
	<b>E2</b>	<b>A2</b>
Intervention (I)	Avelumab (10 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion alle 2 Wochen oder 800 mg als intravenöse Infusion alle 2 Wochen <sup>a</sup> ) in Kombination mit Axitinib (5 mg oral zweimal täglich)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abweichende Dosierungen</li> <li>• Behandlung mit anderen Wirkstoffen oder anderen Kombinationen</li> </ul>
	<b>E3</b>	<b>A3</b>
Vergleichstherapie (Kontrollgruppe) (C)	Sunitinib in der zugelassenen Dosierung (50 mg einmal täglich als orale Gabe für 4 aufeinanderfolgende Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Therapiepause [4/2-Schema])	Andere Komparatoren
	<b>E4</b>	<b>A4</b>
Endpunkte (O)	Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Kategorien
	<b>E5</b>	<b>A5</b>
Studientypen	RCT	Andere Studientypen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einarmige interventionelle Studien</li> <li>• Einzelfallberichte (Case Reports)</li> <li>• Nicht-interventionelle Studien, z. B. Beobachtungsstudien, Anwendungsbeobachtungen, Fall-Kontroll-Studien (Case Control Studies) usw.</li> </ul>
	<b>E6</b>	<b>A6</b>
Studiendauer	Keine Einschränkung	-

Kriterium	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
	<b>E7</b>	<b>A7</b>
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag <sup>b</sup> etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen</li> <li>• Conference Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation</li> <li>• Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse</li> </ul>
<p>a: Die zugelassene Dosierung von Avelumab beträgt 800 mg als intravenöse Infusion alle 2 Wochen. Alle zulassungsrelevanten klinischen Studien in der Indikation Nierenzellkarzinom wurden mit einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion alle 2 Wochen durchgeführt. Gemäß Zulassung liegt eine Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit der fixen Dosierung mit der zuvor zugelassenen Körpergewicht-adjustierten Dosierung vor, so dass auch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit dem alten auf das neu zugelassene Dosierungsschema besteht [3].</p> <p>b: Studienregistereinträge aus der bibliografischen Literaturrecherche, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden, werden bei der Literaturrecherche mit A7 ausgeschlossen.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; PICO: P: Patient, I: Intervention, C: Control, O: Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p>		

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ )

Kriterium	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
	<b>E1</b>	<b>A1</b>
Patientenpopulation (Indikation) (P)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 3$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten unter 18 Jahre</li> <li>• (Krebs-)Erkrankungen ausschließlich außerhalb der Indikation</li> <li>• Systemisch vorbehandelte Patienten</li> <li>• Tierexperimentelle Studien</li> </ul>
	<b>E2</b>	<b>A2</b>
Intervention (I)	Avelumab (10 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion alle 2 Wochen oder 800 mg als intravenöse Infusion alle 2 Wochen <sup>a</sup> ) in Kombination mit Axitinib (5 mg oral zweimal täglich)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abweichende Dosierungen</li> <li>• Behandlung mit anderen Wirkstoffen oder anderen Kombinationen</li> </ul>

Kriterium	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
	<b>E3</b>	<b>A3</b>
Vergleichstherapie (Kontrollgruppe) (C)	Sunitinib in der zugelassenen Dosierung (50 mg einmal täglich als orale Gabe für 4 aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Therapiepause [4/2-Schema])	Andere Komparatoren
	<b>E4</b>	<b>A4</b>
Endpunkte (O)	Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte der genannten Kategorien
	<b>E5</b>	<b>A5</b>
Studientypen	RCT	Andere Studientypen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einarmige interventionelle Studien</li> <li>• Einzelfallberichte (Case Reports)</li> <li>• Nicht-interventionelle Studien, z. B. Beobachtungsstudien, Anwendungsbeobachtungen, Fall-Kontroll-Studien (Case Control Studies) usw.</li> </ul>
	<b>E6</b>	<b>A6</b>
Studiendauer	Keine Einschränkung	
	<b>E7</b>	<b>A7</b>
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag <sup>b</sup> etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen</li> <li>• Conference Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation</li> <li>• Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse</li> </ul>
<p>a: Die zugelassene Dosierung von Avelumab beträgt 800 mg als intravenöse Infusion alle 2 Wochen. Alle zulassungsrelevanten klinischen Studien in der Indikation Nierenzellkarzinom wurden mit einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion alle 2 Wochen durchgeführt. Gemäß Zulassung liegt eine Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit der fixen Dosierung mit der zuvor zugelassenen Körpergewicht-adjustierten Dosierung vor, so dass auch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit dem alten auf das neu zugelassene Dosierungsschema besteht [3].</p> <p>b: Studienregistereinträge aus der bibliografischen Literaturrecherche, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden, werden bei der Literaturrecherche mit A7 ausgeschlossen.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; PICO: P: Patient, I: Intervention, C: Control, O: Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p>		

### 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 und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wird auf der internetbasierten Plattform OvidSP (<http://ovidsp.ovid.com/>) in den vorgegebenen Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Hierbei wird für jede Datenbank eine individuell adaptierte Suchstrategie konzipiert und diese separat angewandt. Bei den Suchstrategien für EMBASE und MEDLINE wird der Filter für RCT nach Wong 2006 (Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity) eingesetzt [6]. Die Identifizierung der geeigneten Publikationen erfolgt aus dem erhaltenen Trefferpool über das im Abschnitt 4.2.3.4 beschriebene Vorgehen bei der Selektion.

Die verwendeten Suchstrategien und die damit erzielten Trefferzahlen werden in Anhang 4-A dokumentiert; die Ergebnisse der bibliografischen Recherchen werden im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

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

Eine Suche in Studienregistern 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 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 [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer

Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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.*

Um sicherzustellen, dass alle für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Daten aus klinischen Studien identifiziert und auch berücksichtigt werden, werden gemäß den oben genannten Anforderungen Recherchen in den vorgegebenen medizinischen Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR, PharmNet.Bund sowie über die ICTRP der Weltgesundheitsorganisation (WHO; World Health Organization) durchgeführt. Für die Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel wird, um eine maximale Sensitivität des primären Suchergebnisses zu gewährleisten, auf den Plattformen von ClinicalTrials.gov, EU-CTR, ICTRP sowie PharmNet.Bund mittels einer individuell optimierten Suchstrategie nach Avelumab bzw. Synonymen gesucht. Es erfolgen keine weiteren Einschränkungen hinsichtlich des Anwendungsgebiets, Rekrutierungsstatus o. ä. Die Identifizierung der geeigneten Studien erfolgt aus dem erhaltenen Trefferpool über das in Abschnitt 4.2.3.4 beschriebene Vorgehen bei der Selektion.

Die verwendeten Suchstrategien und die damit erzielten Trefferzahlen der jeweiligen Studienregistersuchen werden in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suchen in Studienregistern werden im Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

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

Die mittels der bibliografischen Literaturrecherche bzw. der Registersuche erhaltenen Treffer (Titel und/oder Abstracts der gefundenen Publikationen bzw. die Registereinträge) werden von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert. Publikationen oder Registereinträge, die nach übereinstimmender Ansicht mindestens eines der Ausschlusskriterien erfüllen oder mindestens eines der Einschlusskriterien nicht erfüllen, werden ausgeschlossen. Etwaige Diskrepanzen in der Einschätzung von Treffern zwischen den beiden selektierenden Personen werden entweder

durch Diskussion und Erreichen eines Konsenses oder durch Heranziehen einer dritten unabhängigen Meinung gelöst. Die in der Selektion der Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche als „möglicherweise relevant“ bzw. als anhand von Titel/Abstract „nicht abschließend zu bewerten“ eingeschätzten Publikationen werden im Volltext beschafft und anschließend erneut nach oben genannten Kriterien beurteilt.

#### 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 Methodik zur Beurteilung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials orientiert sich an den oben genannten Vorgaben dieser Modulvorlage. Verzerrungsaspekte werden zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt bewertet, wobei jeweils auch die in Anhang 4-F genannten Kriterien berücksichtigt werden.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene beruht auf folgenden Kriterien:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung dieser Einzelaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene beruht auf folgenden Kriterien:

- Verblindung der Endpunkterhebenden
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung dieser Einzelaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Auch hier wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit

ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Studiendesigns und der Methodik erfolgt mit Hilfe der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements, wozu die notwendigen Angaben in Anhang 4-E vervollständigt und in einem Flow-Chart dargestellt werden. Darüber hinaus werden wichtige Studiencharakteristika in Abschnitt 4.3.1.2 dargestellt.

### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

(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.*

Der Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier liegt die Zulassungsstudie JAVELIN Renal 101 zugrunde. Die Ergebnisse dieser RCT werden in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

### **Charakteristika der Studienpopulation**

Zur Beschreibung der Studienpopulation der Zulassungsstudie JAVELIN Renal 101 werden folgende Baseline-Charakteristika berücksichtigt:

- Demografie (Alter; Geschlecht; Abstammung; Ethnie; geografische Region)
- ECOG-PS
- IMDC-Score (Heng-Kriterien)
- MSKCC-Score
- Vorausgegangene Nephrektomie
- PD-L1-Status
- Zeit seit der initialen Diagnose des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

Ergänzend werden zudem der Anteil der Therapie- und Studienabbrecher sowie die Behandlungsdauer der Patienten präsentiert.

### **Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

Folgende Endpunkte aus der Zulassungsstudie JAVELIN Renal 101 werden bei der Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier berücksichtigt:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Progressionsfreies Überleben
  - Patientenberichtete Fragebögen zur Symptomatik/Gesundheitszustand
    - EQ-5D VAS
    - FKSI-DRS

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - FKSI-19
- Sicherheit
  - Unerwünschte Ereignisse (insgesamt sowie unterteilt in häufige SOC/PT)
  - Schwere unerwünschte Ereignisse (insgesamt sowie unterteilt in häufige SOC/PT)
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (insgesamt sowie unterteilt in häufige SOC/PT)
  - Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse (insgesamt)
  - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
    - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (insgesamt sowie unterteilt in schwere und schwerwiegende Ereignisse)
    - Infusionsbedingte Reaktionen (insgesamt sowie unterteilt in schwere und schwerwiegende Ereignisse)

Die Patientenrelevanz und Validität der einzelnen Endpunkte sowie die für das vorliegende Dossier herangezogenen Operationalisierungen und Analysen werden in den folgenden Unterabschnitten dargelegt.

### ***Gesamtüberleben***

#### *Operationalisierung*

Das Gesamtüberleben in der Studie JAVELIN Renal 101 ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod (ungeachtet der Todesursache).

Die Analyse basiert auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell und einem 2-seitigen stratifizierten Log-Rank-Test zum Vergleich der Überlebenszeiten in den beiden Behandlungsgruppen. Patienten, die gemäß der letzten verfügbaren Information nicht verstorben sind, werden dabei ab dem Datum des letzten Kontakts zensiert. Als Behandlungseffekt wird das mit der Cox-Regression bestimmte Hazard Ratio herangezogen. Ergänzend werden Kaplan-Meier-Analysen dargestellt.

#### *Patientenrelevanz und Validität*

Zur Demonstration eines klinischen Nutzens gilt das Gesamtüberleben als „Goldstandard“ [7, 8]. Das dem Endpunkt zugrunde liegende Ereignis (Tod des Patienten) ist eindeutig feststellbar und nicht subjektiv interpretierbar. Das Gesamtüberleben zählt somit zu den harten Endpunkten und wird aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten unbestritten als patientenrelevant angesehen. Entsprechend empfehlen sowohl das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA als auch die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) die Erhebung des Gesamtüberlebens als primären oder zumindest sekundären Wirksamkeitsendpunkt in onkologischen Studien [9, 10].

Die durch diesen Endpunkt erfassbare Verlängerung des Überlebens stellt, gerade bei lebensbedrohenden Erkrankungen wie Krebs, ein herausragendes Therapieziel dar [11].

## ***Progressionsfreies Überleben***

### *Operationalisierung*

Das Progressionsfreie Überleben ist in der Studie JAVELIN Renal 101 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Progression oder bis zum Tod (ungeachtet der Todesursache), je nachdem, welches Ereignis (Tod oder Progression) zuerst eintritt. Die Bestimmung des Tumoransprechens, einschließlich der Feststellung von Progressionen, erfolgt gemäß Version 1.1 der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) durch den Prüfarzt sowie durch einen BICR. Entsprechende radiologische Untersuchungen werden bei Studienbeginn (Screening) sowie während der Studie alle sechs Wochen (während der ersten 18 Monate der Studie) bzw. alle zwölf Wochen (nach den ersten 18 Monaten der Studie) und zusätzlich bei Verdacht auf eine Progression vorgenommen. Grundlage für die Bewertung nach RECIST Version 1.1 bilden die zu Studienbeginn identifizierten messbaren Zielläsionen (bis zu 5 Zielläsionen, nicht mehr als 2 pro Organ, mit Durchmesser  $\geq 10$  mm, bei Lymphknoten mit Kurzdurchmesser  $\geq 15$  mm) sowie zusätzliche Nicht-Zielläsionen (einschließlich aufgrund ihrer Größe oder Beschaffenheit nicht messbarer Läsionen, wie z. B. Hirnhautbefall, Aszites, Pleuraergüsse) [12]. Von einer Progression wird bei einer  $\geq 20\%$ igen Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen gegenüber der kleinsten beobachteten Summe (Nadir) ausgegangen, wobei die Zunahme mindestens 5 mm betragen muss. Auch das eindeutige Fortschreiten bestehender Nicht-Zielläsionen oder das Erscheinen neuer Läsionen werden als Progression bewertet.

Die Analyse des Progressionsfreien Überlebens basiert auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell und einem 2-seitigen stratifizierten Log-Rank-Test zum Vergleich der Überlebenszeiten in den beiden Behandlungsgruppen. Patienten ohne ein Ereignis, sowie Patienten, die vor einem Ereignis eine Folgetherapie begonnen haben oder die vor einem Ereignis  $\geq 2$  Tumorkontrolluntersuchungen verpasst haben, werden ab dem Zeitpunkt ihrer letzten vorherigen Tumorkontrolluntersuchung zensiert, bei der das Tumoransprechen bestimmt werden konnte. Als Behandlungseffekt wird das mit der Cox-Regression bestimmte Hazard Ratio herangezogen. Ergänzend werden Kaplan-Meier-Analysen dargestellt. Als primär relevant wird die Bewertung durch den BICR betrachtet.

Unterstützend werden zusätzlich zum Progressionsfreien Überleben die objektive Ansprechrates und das Progressionsfreie Überleben unter der Folgetherapie betrachtet.

Die objektive Ansprechrates bezeichnet den Anteil der Patienten, die während der Studie ein teilweises oder komplettes Ansprechen erreichen, das bei mindestens zwei Untersuchungen im Abstand von  $\geq 4$  Wochen festgestellt wurde. Es werden dabei ausschließlich Tumorkontrolluntersuchungen vor Beginn möglicher Folgetherapien berücksichtigt. Ein komplettes Ansprechen ist definiert als vollständiger Rückgang aller Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen sowie Reduzierung aller pathologisch vergrößerten Lymphknoten auf Normalgröße (Kurzdurchmesser  $< 10$  mm); erfasste Tumormarker-Werte müssen ebenfalls im Normalbereich liegen. Ein teilweises Ansprechen stellt eine  $\geq 30\%$ ige Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen gegenüber dem Behandlungsbeginn dar.

Zum Vergleich der objektiven Ansprechrate zwischen den beiden Behandlungsgruppen wird ein 2-seitiger stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test herangezogen; als Behandlungseffekt wird ein stratifiziertes Odds Ratio berechnet.

Das Progressionsfreie Überleben unter der Folgetherapie ist in der Studie JAVELIN Renal 101 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Versagen der Folgetherapie, sofern bereits eine erste Progression erfolgt ist, bevor die Folgetherapie begonnen wurde, oder als die Zeit bis zum Tod (ungeachtet der Todesursache), je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Als Versagen der Folgetherapie werden hierbei entweder das Auftreten einer Progression unter der Folgetherapie oder der Abbruch der Folgetherapie betrachtet. Die Feststellung von Progressionen erfolgt durch den Prüfarzt gemäß RECIST Version 1.1.

Die Analyse erfolgt analog zum Progressionsfreien Überleben als Ereigniszeitanalyse. Die verwendeten Zensierungsregeln für Patienten, die keine relevanten Ereignisse aufweisen, sind Tabelle 4-25 im Ergebnisteil des Moduls beschrieben.

#### *Patientenrelevanz und Validität*

Wie vorstehend dargelegt, stellt das Gesamtüberleben nach wie vor den wichtigsten Endpunkt klinischer Studien dar, bringt jedoch, gerade in vielen onkologischen Indikationen, einige methodische Herausforderungen mit sich: Der Nachweis eines Überlebensvorteils benötigt in der Regel größere Stichproben und längere Nachbeobachtungszeit als der Nachweis von Effekten bei anderen Endpunkten [13, 14]. Die Europäische Arzneimittelagentur EMA und die amerikanische Zulassungsbehörde FDA tragen dem Rechnung, indem sie unter bestimmten Voraussetzungen die Erhebung von Parametern des Ansprechens, namentlich Progressionsfreies Überleben und/oder Krankheitsfreies Überleben ebenfalls als primäre Studienendpunkte befürworten und akzeptieren [9, 10, 15]. Das Ansprechen einer Tumorerkrankung auf eine Therapie wird in klinischen Studien üblicherweise mittels bildgebender Verfahren erhoben bzw. dokumentiert und mittels standardisierter und international anerkannter Kriterien (z. B. nach RECIST [12]) evaluiert.

Das Nierenzellkarzinom stellt, insbesondere im metastasierten Stadium, eine Tumorerkrankung mit sehr schlechter Überlebensprognose dar (siehe Modul 3A). Die medikamentöse Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist palliativ. Wichtige Ziele einer palliativen Behandlung sind die Stabilisierung der Erkrankung und die Kontrolle des Tumorwachstums, was sich im Therapieansprechen bzw. bei Versagen der Therapie im Ausbleiben desselben, der Progression, widerspiegelt. Daher stellt das Progressionsfreie Überleben im Sinne einer Verringerung der Morbidität einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Das Progressionsfreie Überleben ist aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen und psychosozialen Belastungen für die Betroffenen relevant. Besonders bedeutsam ist das Hinauszögern einer Progression für die Patienten auch vor dem Hintergrund, dass das Fortschreiten der Krebserkrankung und die darauffolgende Therapieumstellung potenziell mit einer weiteren Erschwerung der individuellen Lebensumstände einhergehen. Im Falle einer Progression wird die laufende Therapie abgebrochen und die Betroffenen benötigen eine neue Therapie, was mit neuen Nebenwirkungen und Änderungen des Ablaufs verbundenen

ist, sowie der psychischen Belastung um das Wissen einer Progression einhergeht. Der Nachweis einer Progression, mit der daraus folgenden Konsequenz eines Wechsels der Behandlung, hat einen deutlichen Einfluss auf das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten. Die Folgen können depressive Reaktionen, Trauer und Verzweiflung sein [16]. Aber nicht nur der Progressionsbefund selbst, sondern auch die Angst vor einer Progression und den direkten sowie den indirekten Folgen einer Therapieumstellung, bedeuten eine andauernde erhebliche Belastung für den Patienten [17]. Etwa ein Drittel aller Krebspatienten leidet aufgrund der anhaltenden Furcht vor einer Progression ihrer Erkrankung bereits unter einer diagnostizierbaren Form einer mentalen Erkrankung [16]. Diese Belastung lässt sich durch den Befund eines Ansprechens des Tumors oder eine möglichst lang anhaltende Progressionsfreiheit abmildern. So wird beim Nierenzellkarzinom das Verzögern einer Progression der Erkrankung von den Patienten als Vorteil wahrgenommen [18, 19].

Hinzu kommt, dass das frühzeitige Erkennen einer Veränderung des Tumors (in der Regel einer Progression), noch vor dem Auftreten von Symptomen, wesentlich für die patientengerechte Behandlung der Erkrankung ist: Je früher Veränderungen erkannt werden, umso höher ist die Chance, mit möglichst wenig belastenden therapeutischen Maßnahmen wirkungsvoll darauf reagieren zu können. Dies spiegelt sich auch im deutschen Versorgungsalltag wider, da beim Nierenzellkarzinom das Tumorsprechen zur Verlaufskontrolle einer Systemtherapie anhand von bildgebenden Verfahren erfasst wird. Bei dokumentierter gesicherter Progression wird ein Therapiewechsel empfohlen [20]. Eine für das Erreichen der Therapieziele wirkungsvolle Behandlung sollte wiederum als in hohem Maße patientenrelevant gelten. Insbesondere beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom, welches anfangs in vielen Fällen weitgehend symptomfrei verläuft [21], lässt sich die direkte Patientenrelevanz dieses Endpunkts gerade aufgrund der Erhebung mittels bildgebender Verfahren gut erkennen. Durch die bildgebende Verlaufskontrolle kann eine Progression frühzeitig entdeckt werden und entsprechende Maßnahmen ergriffen werden. Eine Progression ohne folgende Intervention hingegen kann zu einer weiteren tumorassoziierten Symptomatik führen, welche die Patienten drastisch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigen können. Daher ist es wichtig, noch vor Auftreten der Symptome die Veränderung des Tumors zu beobachten.

Zusammenfassend stellt das Progressionsfreie Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom einen unmittelbaren Nutzen für den Patienten dar. Durch eine Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens wird die Zeit bis zu einer Progression, die mit spürbaren Symptomen und psychischer Belastung einhergehen kann oder die Notwendigkeit einer weiteren belastenden Intervention nach sich zieht, hinausgezögert.

Das Tumorsprechen erfasst die Veränderung der Tumorlast der Patienten, welche auch beim Nierenzellkarzinom standardmäßig anhand RECIST bewertet und in die Kategorien Komplettes Ansprechen“ (CR, Complete Response), „Teilweises Ansprechen“ (PR, Partial Response), „Stabile Erkrankung“ (SD, Stable Disease), „Progression“ (PD, Progressive Disease) oder „Nicht bewertbar“ (Not Evaluable) eingeteilt wird.

Unterstützend zum Progressionsfreien Überleben wurde in der Studie JAVELIN Renal 101 das Tumorsprechen und das Progressionsfreie Überleben unter der Folgetherapie erfasst.

Basierend auf der Erhebung des Ansprechens des Tumors auf eine Behandlung sind überhaupt erst Aussagen zum Progressionsfreien Überleben möglich. In der Onkologie kann sich die Wirkung von verschiedenen, sequenziell verabreichten Wirkstoffen gegenseitig positiv aber auch negativ beeinflussen, was zum Erfolg oder dem Versagen einer langfristigen Therapie führen kann [22]. Die Zeit bis zum Versagen der nächsten Therapie, die in der Studie JAVELIN Renal 101 im Rahmen des Progressionsfreien Überlebens unter der Folgetherapie erfasst wird, soll Hinweise auf die längerfristige Effektivität der Erstlinientherapie geben.

### ***EQ-5D VAS***

#### *Operationalisierung*

In der Studie JAVELIN Renal 101 wird die EQ-5D VAS in jedem Zyklus, d. h. alle sechs Wochen, jeweils am ersten Zyklustag vor allen anderen Studienmaßnahmen erhoben (d. h. im Kontrollarm erfolgte die Erhebung jeweils unmittelbar nach der zweiwöchigen Behandlungspause).

Die Analyse der EQ-5D VAS basiert auf einem gemischten Modell (MMRM) mit zufälligen Koeffizienten. Als Kovariate umfasst das Modell die Baseline-Werte der EQ-5D VAS, die „Behandlung“, die „Zeit“ (als stetige Variable) sowie den Interaktionsterm „Zeit\*Behandlung“; die Regressionskonstante (Intercept) sowie die „Zeit“ werden als zufällige Effekte betrachtet. Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen wird basierend auf dem Behandlungseffekt unter Verwendung eines 2-seitigen Wald-Tests geprüft. Als maßgeblicher Effektschätzer wird Hedges' g herangezogen (berechnet basierend auf dem Least-Squares-Mean-Schätzer des Behandlungseffekts). Von einer relevanten Effektstärke wird ausgegangen, wenn das zugehörige Konfidenzintervall vollständig oberhalb von 0,2 bzw. unterhalb von -0,2 liegt [11]. Ergänzend wird die Zeit bis zur Verschlechterung im Rahmen von Ereigniszeitanalysen betrachtet. Hierbei werden als Verschlechterung jeweils 7 und 10 Punkte untersucht.

#### *Patientenrelevanz und Validität*

Der EQ-5D ist ein von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL entwickeltes generisches Instrument zur Unterstützung gesundheitsbezogener Erhebungen. Er besteht zum einen aus dem eigentlichen Fragebogen, in dem Patienten fünf verschiedene Aspekte ihres Gesundheitszustands (Mobilität, Selbstversorgung, tägliche Aktivitäten, Schmerzen/Unbehagen sowie Ängste/Depressionen) bewerten und zum anderen aus einer Visual Analogue Scale (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen allgemeinen Gesundheitszustands [23]. Als generisches Instrument wurde der EQ-5D nicht für spezielle Indikationen validiert, kann jedoch im Rahmen von klinischen Untersuchungen universell als standardisiertes Instrument zur Erhebung des Gesundheitsstatus angewendet werden. Der EQ-5D ist für zahlreiche Länder validiert und zählt zu den weltweit am häufigsten eingesetzten Instrumenten zur Erhebung des Gesundheitsstatus [24]. In vergangenen onkologischen Bewertungen wurde die EQ-5D VAS als Methode zur Messung des Gesundheitszustands in der Kategorie Morbidität vom G-BA akzeptiert und als patienten- und bewertungsrelevanter Endpunkt einbezogen [25]. Analysen basierend auf einer Minimal Important Difference (MID)



von 7 Punkten sowie einer MID von 10 Punkten werden vom G-BA regelmäßig im Beschluss abgebildet (z. B. im Verfahren zur Bewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms [26]).

Die EQ-5D VAS wird der Kategorie Morbidität zugeordnet. Im Sinne der Berücksichtigung der Symptomatik der Patienten im Rahmen der Nutzenbewertung ist die EQ-5D VAS ein patientenrelevanter Endpunkt.

Da bei einer palliativen Therapie der Erhalt der Lebensqualität und die Linderung von Beschwerden im Vordergrund stehen [27], ist es ein Therapieziel, dass keine Verschlechterung der Erkrankung beim Patienten spürbar wird. Im Dossier wird somit für die EQ-5D VAS die Zeit bis zur Verschlechterung als besonders relevant erachtet und entsprechend dargestellt.

### ***FKSI-DRS und FKSI-19***

#### *Operationalisierung*

Der FKSI-Fragebogen wird in der Studie JAVELIN Renal 101 in jedem Zyklus, d. h. alle sechs Wochen, jeweils am ersten Zyklustag vor allen anderen Studienmaßnahmen erhoben (d. h. im Kontrollarm erfolgte die Erhebung jeweils unmittelbar nach der zweiwöchigen Behandlungspause).

Neben dem FKSI-DRS- und FKSI-19-Gesamtscore werden auch die jeweiligen Subskalen sowie die Items „Ich habe Schmerzen“, „Ich habe Knochenschmerzen“, „Ich bin erschöpft“ und „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ betrachtet. Die Analyse erfolgt jeweils analog zum Endpunkt EQ-5D VAS basierend auf einem MMRM mit zufälligen Koeffizienten. Für den FKSI-DRS-Gesamtscore wird ergänzend eine Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung unter Verwendung einer präspezifizierten MID von 3 Punkten betrachtet.

#### *Patientenrelevanz und Validität*

Der FKSI-19 ist ein validierter, krankheitsspezifischer Fragebogen, der sich aus dem FKSI-15-Fragebogen ableitet. Der FKSI-19 besteht aus insgesamt 19 Fragen, die in die folgenden vier Subskalen eingeteilt werden: DRS-Physical (DRS-P), DRS-Emotional (DRS-E), Treatment Side Effects Subscale (TSE), Function and Well-Being Subscale (FWB) (siehe auch Tabelle 4-5) [28]. Beim FKSI-19 kann der Patient zwischen fünf Antwortmöglichkeiten wählen: überhaupt nicht, ein wenig, mäßig, ziemlich, sehr [29]. Eine Verschlechterung der Lebensqualität liegt vor, wenn der entsprechende FKSI-19-Gesamtscore im Vergleich zu dem Wert bei Behandlungsbeginn abfällt. Einzelkomponenten des FKSI-19-Fragebogens (der FKSI-15 und der FKSI-DRS) sind validiert [30, 31]. Eine Studie hat bereits gezeigt, dass der FKSI-19-Gesamtscore sowie die Subskalen DRS-P, DRS-E und FWB reliabel und valide als Summenindizes sind [28]. Auch zeigt der FKSI-19 eine ähnliche Reliabilität wie der FKSI-15 (Cronbach´s alpha: FKSI-15 = 0,84; FKSI-19 = 0,86) [32]. Des Weiteren ist der Fragebogen mittlerweile so weit entwickelt, dass er einen Vergleich zu generischen Fragebögen wie z. B. dem SF-36 und dem Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)-29 zulässt [33]. Laut Rothrock et al. ist der FKSI-19 das umfassendste und

aktuellste verfügbare spezifische Instrument für das Nierenzellkarzinom [28]. Eine validierte MID liegt für den FKSI-19 bisher nicht vor.

Der FKSI-19-Gesamtscore und die Subskala FWB werden unter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt.

Der FKSI-19-Gesamtscore ist aufgrund der gezeigten Reliabilität und Validität dazu geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu treffen.

Der FKSI-DRS ist ein Bestandteil des FKSI-19-Fragebogens und wird in der Studie im Rahmen dieses Fragebogens erfasst. Der Fokus des FKSI-DRS liegt auf den krankheitsbedingten Symptomen des Patienten.

Der FKSI-DRS ist ein validiertes Instrument, das ausschließlich krankheitsspezifische Symptome von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs erfasst [30]. Es handelt sich dabei um eine neun Fragen umfassende Subskala des FKSI-19 (siehe Tabelle 4-5) [28, 34]. Die Fragen zu spezifischen Symptomen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom beinhalten: Energielosigkeit, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Fatigue, Kurzatmigkeit, Husten, Hämaturie und Einschränkungen durch Fieber (siehe auch Tabelle 4-5) [34].

Beim FKSI-DRS kann der Patient zwischen fünf Antwortmöglichkeiten wählen: überhaupt nicht, ein wenig, mäßig, ziemlich, sehr. Ein niedriger Wert des FKSI-DRS-Gesamtscores bedeutet eine hohe Belastung durch krankheitsspezifische Symptome; hohe Werte hingegen stehen für eine niedrige Belastung. Dementsprechend liegt eine Verschlechterung der Symptomatik vor, wenn der FKSI-DRS-Gesamtscore im Vergleich zu dem Wert bei Behandlungsbeginn abfällt. Der FKSI-DRS wurde auf Reliabilität und Validität geprüft [30, 35] und in klinischen Studien eingesetzt [36, 37]. Für den FKSI-DRS beträgt die ermittelte MID 2 bis 3 Punkte [30].

Der FKSI-DRS sowie die Subskalen DRS-P, DRS-E und TSE werden in der Kategorie Morbidität dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine Darstellung einzelner Items des FKSI-19: „Ich habe Schmerzen“, „Ich habe Knochenschmerzen“, „Ich bin erschöpft“ und „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“.

Die Items „Ich habe Schmerzen“, „Ich habe Knochenschmerzen“, „Ich bin erschöpft“ werden als besonders relevante Punkte der Symptomatik erachtet und werden daher auch als einzelnes Item im Dossier angeführt. Das Item „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ wird unter dem Gesichtspunkt der patientenberichteten Verträglichkeit in Zusammenhang mit den Endpunkten der Sicherheit betrachtet. In einer Studie wurde gezeigt, dass dieses Item in einem signifikanten Zusammenhang mit vom Arzt gemeldeten Nebenwirkungen und mit der Lebensqualität steht [38]. Dieses Item erlaubt daher eine generelle, patientenberichtete Einschätzung der Belastung des Patienten durch Nebenwirkungen.

Symptome sind in der Regel durch den Patienten direkt erfahrbare, negative Begleiterscheinungen einer Erkrankung, die zum einen durch die Erkrankung selbst, zum anderen aber auch durch die Therapie verursacht werden können. Die Symptomatik kann daher teilweise der Endpunktkategorie Morbidität (falls durch die Erkrankung verursacht), teilweise aber auch der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (falls durch die Therapie verursacht) zugeordnet werden. Obwohl eine exakte Kategorisierung in manchen Fällen nicht eindeutig möglich ist, besteht jedoch kein Zweifel an der Patientenrelevanz, da es sich um durch den Patienten selbst erfahrbare Faktoren handelt.

Der FKSI-DRS-Gesamtscore ist aufgrund der gezeigten Reliabilität und Validität dazu geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität zu treffen.

Beim FKSI-DRS wird, wie bei der EQ-5D VAS, aufgrund der palliativen Therapiesituation die Zeit bis zur Verschlechterung als besonders relevant erachtet und entsprechend dargestellt.

Tabelle 4-5: Zusammensetzung des FKSI-19-Fragebogens und seiner Subskalen

Item <sup>a</sup>	Untergeordnete Fragebögen bzw. Subskalen des FKSI-19				
	FKSI-DRS	DRS-P	DRS-E	TSE	FWB
Mir fehlt es an Energie (-)	✓	✓			
Ich habe Schmerzen (-)	✓	✓			
Ich verliere an Gewicht (-)	✓	✓			
Ich bin erschöpft (-)	✓	✓			
Ich leide unter Atemnot (-)	✓	✓			
Ich habe Fieberanfälle, die mir zu schaffen machen (-)	✓	✓			
Ich habe Knochenschmerzen (-)	✓	✓			
Ich habe Hustenanfälle (-)		✓			
Ich fühle mich insgesamt schwach (-)		✓			
Ich habe Blut im Urin gehabt (-)	✓	✓			
Ich habe einen guten Appetit (+)		✓			
Ich schlafe gut (+)		✓			
Ich mache mir Sorgen, dass sich mein Zustand verschlechtern wird (-)		✓	✓		
Mir ist übel (-)				✓	
Ich habe Durchfall (-)				✓	
Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen (-)				✓	
Ich bin in der Lage zu arbeiten (einschließlich Arbeit zu Hause) (+)					✓
Ich kann mein Leben genießen (+)					✓

Item <sup>a</sup>	Untergeordnete Fragebögen bzw. Subskalen des FKSI-19				
	FKSI-DRS	DRS-P	DRS-E	TSE	FWB
Ich bin derzeit mit meinem Leben zufrieden (+)					✓
<p>a: Das Zutreffen der einzelnen Aussagen wird vom Patienten jeweils auf einer Ordinalskala von 0 ("Überhaupt nicht"), 1 („Ein wenig“), 2 („Mäßig“), 3 („Ziemlich“) bis 4 ("Sehr“) bewertet. Zur Berechnung der Scores wird die Antwort bei den mit (-) gekennzeichneten Aussagen invertiert (d. h. Item-Score = 4 – Antwort); bei den übrigen Aussagen, gekennzeichnet mit (+), ergibt sich der zugehörige Score direkt aus der Antwort (d. h. Item-Score = Antwort).</p> <p>DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; DRS-E: Disease-Related Symptoms Subscale – Emotional; DRS-P: Disease-Related Symptoms Subscale – Physical; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; FWB: Function and Well-Being Subscale; TSE: Treatment Side Effects Subscale.</p>					

## Sicherheit

### Operationalisierung

In der Studie JAVELIN Renal 101 werden unerwünschte Ereignisse aus dem Zeitraum ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis einschließlich 90 Tage nach der letzten Dosis (d. h. bis zum Ende des Short-Term-Follow-up) im Case Report Form (CRF) gesammelt. Für nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse endet die Nachverfolgung zudem spätestens mit Beginn einer Folgetherapie.

Unerwünschte Ereignisse werden bei jeder Visite (d. h. am 1., 15. und 29. Tag jedes sechswöchigen Zyklus) dokumentiert und unter Verwendung der NCI-CTCAE Version 4.03 klassifiziert. Mit Beginn des zweiten Zyklus werden die Abfragen am 15. und 29. Tag im Kontrollarm durch ein standardisiertes Telefonat (z. B. durch einen Pfleger) durchgeführt, sofern der Patient das Studienzentrum nicht aus einem anderen Grund persönlich besucht. Im Interventionsarm steht diese Möglichkeit nur Patienten zur Verfügung, die Avelumab abgebrochen haben, aber die Therapie mit Axitinib noch weiterführen.

Die Einstufung von unerwünschten Ereignissen als schwerwiegend oder nicht schwerwiegend erfolgt anhand vorgegebener Kriterien durch den Prüfarzt. Als schwerwiegend betrachtet werden dementsprechend Ereignisse, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, Ereignisse, die eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich machen, Ereignisse, die zu einer schweren Behinderung oder Invalidität führen sowie Ereignisse, die eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge haben.

Nicht als unerwünschte Ereignisse zu berichten sind in der Studie JAVELIN Renal 101 Krankheitsprogressionen, die mittels bildgebender Verfahren festgestellt wurden. Symptomverschlechterungen sollen dagegen grundsätzlich als unerwünschte Ereignisse berichtet werden. Allerdings sind Symptome, die mit einer Progression in Verbindung stehen, einschließlich Symptome, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten, nicht als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse einzustufen, sofern kein tödlicher Verlauf vorliegt.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse umfasst ausschließlich Ereignisse, die während oder in einem begrenzten Zeitraum nach der Behandlungsphase erstmals auftraten oder sich

verschlechterten (Treatment-emergent Adverse Events); dementsprechend werden Ereignisse ab dem Tag der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis oder bis zum Beginn einer Folgetherapie berücksichtigt (je nachdem welcher Zeitpunkt früher liegt). Die Kodierung der unterschiedlichen Symptome bzw. Diagnosen erfolgte anhand von MedDRA Version 21.0.

Darüber hinaus stellen zur Bewertung des Sicherheitsprofils von Avelumab auch vorab definierte Gruppierungen von unerwünschten Ereignissen eine wichtige Bewertungsgröße dar. Das Protokoll der Studie JAVELIN Renal 101 sieht diesbezüglich vor „Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse“ sowie „Infusionsbedingte Reaktionen“ als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zu betrachten. Die Identifikation entsprechender Ereignisse erfolgte durch präspezifizierte Programmchecks durch den Abgleich mit einer Liste relevanter MedDRA-PT sowie in Teilen durch einen zusätzlichen medizinischen Review. Die genaue Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse und der Infusionsbedingten Reaktionen ist in Anhang 4-G beschrieben.

Im vorliegenden Dossier werden unerwünschte Ereignisse entsprechend der folgenden Einteilung ausgewertet:

- Analyse der „Gesamtraten“ (ohne Unterteilung nach SOC/PT)
  - Unerwünschte Ereignisse insgesamt
  - Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
  - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
    - Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse insgesamt
    - Schwere Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
    - Schwerwiegende Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
  - Infusionsbedingte Reaktionen
    - Infusionsbedingte Reaktionen insgesamt
    - Schwere Infusionsbedingte Reaktionen (NCI-CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
    - Schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktionen
- Separate Analysen nach SOC/PT
  - SOC/PT für häufige unerwünschte Ereignisse, die bei  $\geq 10\%$  der Patienten in einem Studienarm oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - SOC/PT für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in einem Studienarm oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - SOC/PT für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in einem Studienarm oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

In Anbetracht der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Behandlungsarmen der Studie JAVELIN Renal 101 (vgl. Tabelle 4-56 im Ergebnisteil) werden für die Nutzenbewertung Ereigniszeitanalysen basierend auf der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses der jeweiligen Kategorie als maßgeblich betrachtet. Hierfür werden ein Cox-Regressionsmodell und ein 2-seitiger Log-Rank-Test herangezogen. Patienten, die kein relevantes unerwünschtes Ereignis aufweisen, werden 30 Tage nach der letzten Dosis bzw. ab Beginn einer Folgetherapie zensiert. Als Behandlungseffekt wird das mittels Cox-Regression bestimmte Hazard Ratio herangezogen. Ergänzend werden Kaplan-Meier-Analysen dargestellt.

Den Anforderungen der Nutzenbewertung entsprechend wird für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis und die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (jeweils ohne Unterteilung nach SOC/PT) zusätzlich eine Analyse unter Ausschluss mutmaßlich krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse durchgeführt. Als krankheitsbezogene Ereignisse wurden dafür bestimmte PT definiert, die post hoc auf Basis medizinischer Expertise identifiziert wurden (siehe Beschreibung unter den Ergebnistabellen in Anhang 4-I).

#### *Patientenrelevanz und Validität*

Als „unerwünschte Ereignisse“ werden in klinischen Studien alle nachteiligen medizinischen Vorkommnisse betrachtet, die bei Studienteilnehmern auftreten, die mit dem Prüfpräparat behandelt werden. Es ist dabei nach § 3 Absatz 6 der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis (GCP; Good Clinical Practice) bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V) unerheblich, ob das Ereignis in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung steht oder nicht. Bei Nebenwirkungen handelt es sich um nachteilige und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Prüfpräparat [39]. Somit unterstellt der Begriff Nebenwirkungen stets einen Kausalzusammenhang. Nebenwirkungen sind nach der AM-NutzenV als patientenrelevant einzustufen [5].

Faktisch besteht keine objektive Möglichkeit, sicher zwischen Nebenwirkungen und anderweitigen unerwünschten Ereignissen, die auf die Grunderkrankung oder individuelle Faktoren zurückzuführen sind, zu differenzieren. In klinischen Studien obliegt die Bewertung des Kausalzusammenhangs mit dem Prüfpräparat im Allgemeinen dem Prüfarzt, der durch seine Kenntnis der individuellen Umstände in der Lage ist, eine Vielzahl alternativer Ursachen einzubeziehen (z. B. Vorerkrankungen des Patienten, Begleitmedikation, zeitlicher Zusammenhang mit der Dosierung). Aufgrund ihrer Subjektivität und dem damit einhergehenden hohen Verzerrungspotenzial findet die Prüfartzbewertung des Kausalzusammenhangs von unerwünschten Ereignissen im Rahmen der Nutzenbewertung keine Berücksichtigung. Für die direkte Wahrnehmbarkeit durch den Patienten ist der Kausalzusammenhang in jedem Fall unerheblich, so dass unerwünschte Ereignisse unabhängig von ihrer Ursache als patientenrelevant einzustufen sind.

Valide und aussagekräftige Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen werden mit Hilfe weiterer Unterteilungen ermöglicht. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist diesbezüglich gefordert, schwere und schwerwiegende Ereignisse sowie solche Ereignisse, aufgrund derer die Therapie abgebrochen wurde, gesondert zu betrachten. Darüber hinaus ist eine Differenzierung der Symptome bzw. Diagnosen anhand ihrer MedDRA-Begriffe notwendig sowie ggf. eine separate Betrachtung a priori definierter Ereignisse von besonderem Interesse.

#### 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<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt 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

---

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da für diese Nutzenbewertung nur eine relevante Studie zur Verfügung steht, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Auf eine Beschreibung der entsprechenden Methodik wird deshalb verzichtet.

#### **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.

---

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.



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

Um die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich relevanter methodischer Entscheidungen im Rahmen der Datenerfassung bzw. Analyse zu untersuchen, werden entsprechende Sensitivitätsanalysen durchgeführt und zusätzlich zu den für die Nutzenbewertung als primär relevant herangezogenen Analysen dargestellt. Folgende Sensitivitätsanalysen werden präsentiert:

- Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben:
  - Abweichende Berücksichtigung von Stratifizierungsfaktoren beim Cox-Regressionsmodell und Log-Rank-Test
    - i. Verwendung der Angaben aus dem CRF anstelle der als für die primär relevante Analyse verwendeten Angaben aus dem Interactive Response Technology (IRT)-System
    - ii. Nicht stratifiziertes Modell anstelle eines stratifizierten Modells
  - Betrachtung einer weiteren Analysepopulation (Per-Protocol [PP]-Population anstelle des Full Analysis Set [FAS])
- Weitere Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben
  - Betrachtung der Prüfarztbewertung anstelle der BICR-Bewertung
  - Untersuchung alternativer Zensierungsregeln

Zeigen sich bei einer Sensitivitätsanalyse offenkundige Unterschiede zur primär relevanten Analyse, wird dies im vorliegenden Dossier bei den Aussagen zum Zusatznutzen auf Endpunktebene entsprechend berücksichtigt, so dass im Zweifelsfall kein Zusatznutzen abgeleitet wird. Sind die Ergebnisse dagegen konsistent, wird die Analyse als robust betrachtet. In diesem Fall wird ausschließlich die primär relevante Analyse zur qualitativen Bewertung des Zusatznutzens auf Endpunktebene herangezogen.

Zusätzlich zu den beschriebenen Sensitivitätsanalysen werden im Ergebnisteil des Dossiers noch weitere supportive Analysen präsentiert. Diese supportiven Analysen dienen nicht der Untersuchung der methodischen Robustheit der als primär relevant herangezogenen Analysen, sondern beleuchten weitere Aspekte hinsichtlich der erfassten Daten oder des Therapieeffekts.

#### **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.

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 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.*

### **Betrachtete Subgruppen**

Die im vorliegenden Dossier berücksichtigten Subgruppen sind nachfolgend in Tabelle 4-6 dargestellt.

Tabelle 4-6: Berücksichtigte Subgruppen

<b>Subgruppenmerkmal</b>	<b>Individuelle Subgruppen</b>
Alter	<65 Jahre ≥65 Jahre
Geschlecht	Männlich Weiblich
ECOG-PS <sup>a</sup>	0 1

Subgruppenmerkmal	Individuelle Subgruppen
Geografische Region <sup>a</sup>	Kanada/Westeuropa USA Restliche Länder
Geografische Region (alternative Einteilung)	Asien Europa Nordamerika Restliche Länder
Abstammung	Asiatisch Kaukasisch/weiß Schwarz/afroamerikanisch Sonstige
Ethnie	Hispanisch/latino Nicht hispanisch/latino
Vorausgegangene Nephrektomie	Ja Nein
MSKCC-Score	Günstig Intermediär Ungünstig
PD-L1-Status	Positiv Negativ Unbekannt/keine Angabe
a: Stratifizierungsfaktoren (Berücksichtigung der Angaben aus dem IRT-System) ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IRT: Interactive Response Technology; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; PD-L1: Programmierter-Zelltod-Ligand 1; USA: Vereinigte Staaten von Amerika.	

Die in Tabelle 4-6 definierten Subgruppenanalysen wurden für die Studie JAVELIN Renal 101 im Studienprotokoll a priori geplant. Einzige Ausnahme bildet der PD-L1-Status, welcher in den präspezifizierten Analysen der Studie nicht als Subgruppenfaktor berücksichtigt wurde, da die Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren gemäß Studienprotokoll als eigenständige Subpopulation betrachtet wurden.

### Subgruppenergebnisse und Identifizierung von Effektmodifikationen

Die Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier dienen zur Identifikation potenziell für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikationen und werden daher ausschließlich innerhalb der beiden vom G-BA festgelegten Teilpopulationen durchgeführt.

Subgruppenanalysen werden pro Endpunkt jeweils für die primär relevante Analyse betrachtet. Dabei werden alle Subgruppenmerkmale berücksichtigt, bei denen in der betrachteten Teilpopulation pro entsprechende Subgruppe mindestens 10 Patienten enthalten sind. Beim Endpunkt Unerwünschte Ereignisse werden Subgruppenanalysen auf Ebene einzelner

MedDRA SOC/PT immer dann durchgeführt, wenn die Hauptanalyse für die jeweilige SOC bzw. den jeweiligen PT ein statistisch signifikantes Hazard Ratio aufweist.

Die Effektschätzer in den einzelnen Subgruppen werden beim Gesamtüberleben und beim Progressionsfreien Überleben, stets ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren berechnet.

Das Vorgehen zur Identifizierung von Effektmodifikationen ist abhängig von der Art der als primär relevant herangezogenen Analyse des jeweiligen Endpunkts:

- Bei Ereigniszeitanalysen wird ein Wald-Test zur Bestimmung der Signifikanz des Interaktionsterms aus einem nicht stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten „Behandlung“, „Subgruppenmerkmal“ sowie deren Interaktion „Behandlung\*Subgruppenmerkmal“ herangezogen.
- Bei MMRM-Analysen wird basierend auf den Effektschätzern in den einzelnen Subgruppen ein Homogenitätstest unter Verwendung von Cochrans Q-Statistik durchgeführt.

Die resultierenden p-Werte werden für jeden Endpunkt und jede Subgruppe in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Bei Vorliegen einer statistisch signifikanten Effektmodifikation ( $p < 0,05$ ) werden für den betreffenden Endpunkt separate Ergebnisse für die einzelnen Subgruppen präsentiert.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche

---

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

---

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms 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.*

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt. Auf eine Beschreibung der entsprechenden Methodik wird deshalb verzichtet.

### 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)

#### 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 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 <sup>b</sup>	Therapiearme
<b>Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil</b>					
JAVELIN Renal 101	ja	ja	laufend <sup>a</sup>	Studienbeginn: 23.03.2016 Geplantes Studienende: 21.05.2024	Avelumab+ Axitinib Sunitinib
<b>Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil</b>					
JAVELIN Renal 101	ja	ja	laufend <sup>a</sup>	Studienbeginn: 23.03.2016 Geplantes Studienende: 21.05.2024	Avelumab+ Axitinib Sunitinib
a: Laufend, keine Rekrutierung b: Informationen zu den Datenschnitten befinden sich in Tabelle 4-8. RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.					

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.

Stand der Angaben in Tabelle 4-7 ist der 04. Oktober 2019.

Tabelle 4-8: Übersicht aller geplanten und durchgeführten Datenschnitte der Studie JAVELIN Renal 101

<b>Geplante Datenschnitte der Studie JAVELIN Renal 101<sup>a</sup></b>				
	<b>Datenschnitt 1</b>	<b>Datenschnitt 2</b>	<b>Datenschnitt 3</b>	<b>Datenschnitt 4</b>
Geplanter Zweck	PFS: Erste Interimanalyse OS: Erste Interimanalyse	PFS: Primäre Analyse OS: Zweite Interimanalyse	OS: Dritte Interimanalyse	OS: Primäre Analyse
Geplanter Zeitpunkt	Nach 235 PFS-Ereignissen in der Population der PD-L1-positiven Patienten	Nach 336 PFS-Ereignissen in der Population der PD-L1-positiven Patienten	15 Monate nach der zweiten OS-Interimanalyse	Nach 368 Todesfällen in der Population der PD-L1-positiven Patienten
Durchführung	20.06.2018	28.01.2019	Noch nicht erfolgt	Noch nicht erfolgt
a: Die aufgeführten Datenschnitte wurden a priori im Studienprotokoll geplant; es wurden bislang keine ungeplanten Datenschnitte durchgeführt. OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmierter-Zelltod-Ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben.				



*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 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
<b>Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil</b>	
-	
<b>Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil</b>	
-	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

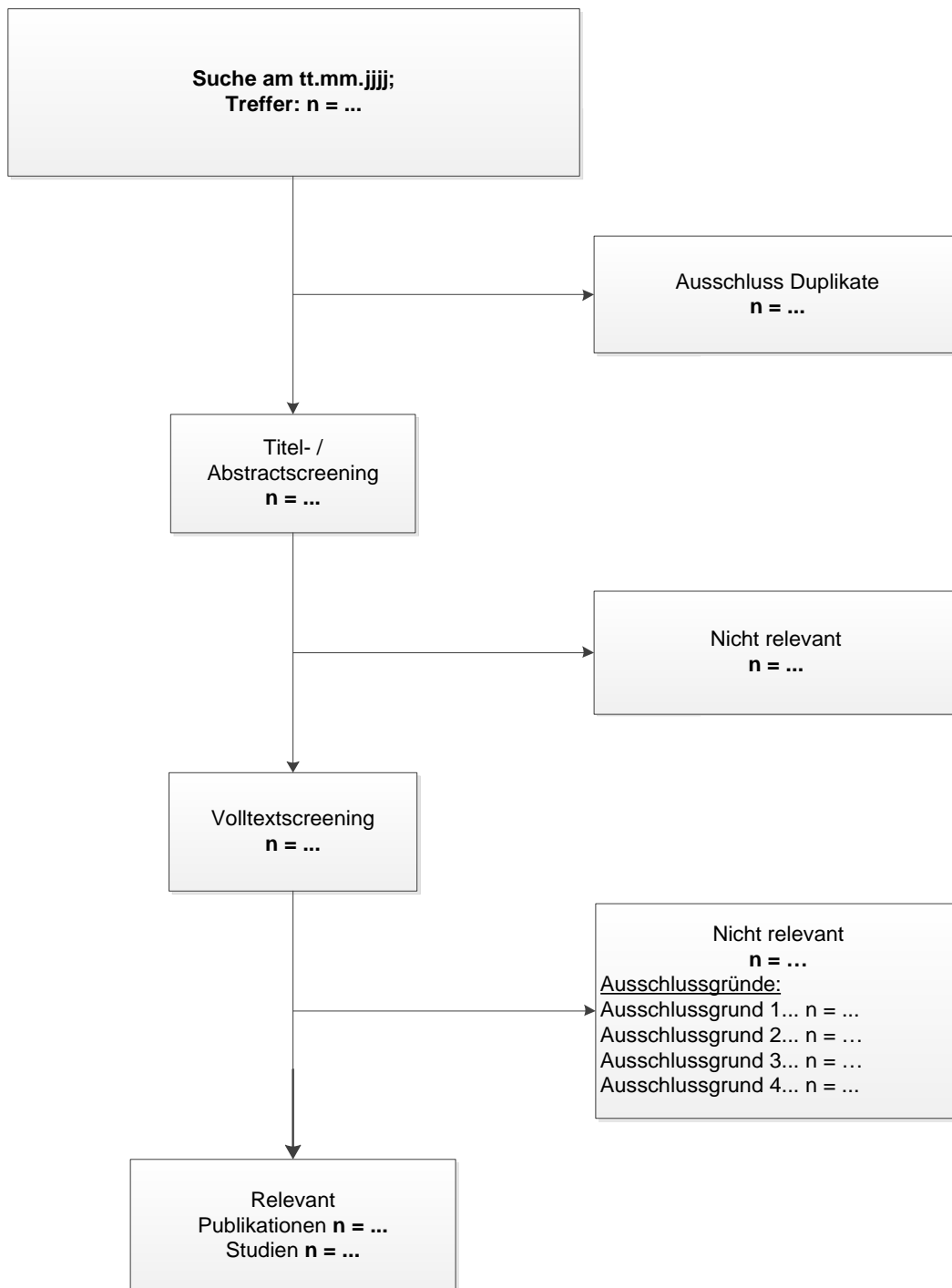


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

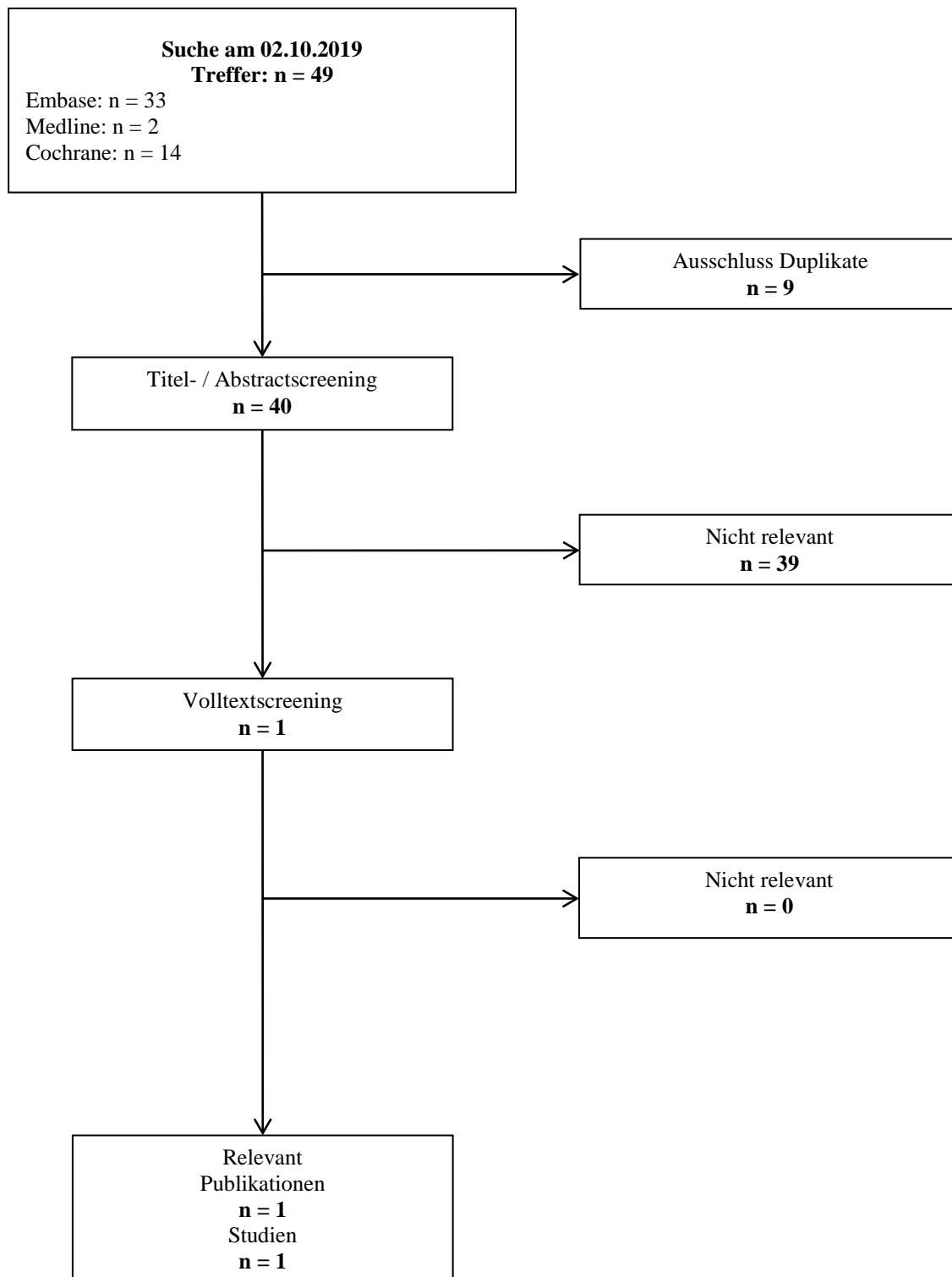


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil

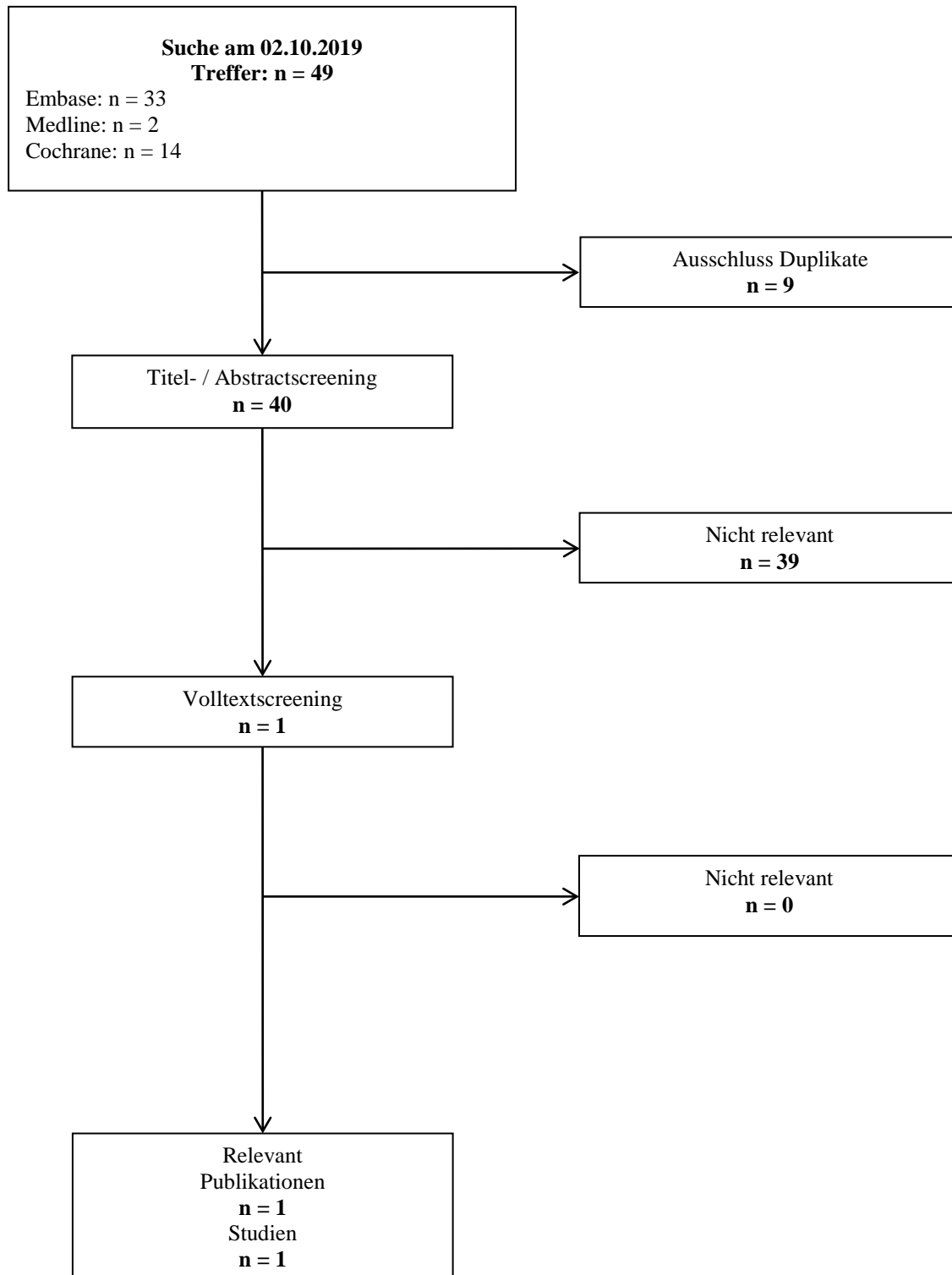


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

Der Verlauf der am 02. Oktober 2019 durchgeführten bibliografischen Recherche nach Publikationen zu Avelumab in Kombination mit Axitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil sowie Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) ist in Abbildung 2 und Abbildung 3 dokumentiert. Für das zu bewertende Arzneimittel Avelumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil wurde eine für die Nutzenbewertung relevante Publikation identifiziert. Bei dieser handelt es sich um eine Publikation mit Resultaten aus der Studie JAVELIN Renal 101 (Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil) [40]. Die Studie enthält damit Patienten, die für beide Teilpopulationen relevant sind.

#### **4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<b>Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil</b>				
JAVELIN Renal 101	ClinicalTrials.gov (NCT02684006) [41] EU-CTR (2015-002429-20) [42] ICTRP (NCT02684006) [43] PharmNet.Bund (2015-002429-20) [44]	ja	ja [40]	laufend <sup>b</sup>
<b>Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil</b>				
JAVELIN Renal 101	ClinicalTrials.gov (NCT02684006) [41] EU-CTR (2015-002429-20) [42] ICTRP (NCT02684006) [43] PharmNet.Bund (2015-002429-20) [44]	ja	ja [40]	laufend <sup>b</sup>
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Laufend, keine Rekrutierung RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.				

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.

Stand der Angaben in Tabelle 4-10 ist der 04. Oktober 2019.

#### 4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil</b>						
<b>Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
JAVELIN Renal 101	ja	ja	nein	ja [45]	ja [41-44]	ja [40]
<b>Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil</b>						
<b>Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
JAVELIN Renal 101	ja	ja	nein	ja [45]	ja [41-44]	ja [40]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (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>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. 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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> <b>(Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer/Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
JAVELIN Renal 101	Multinationale, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen	Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms mit klarzelliger Histologie	Avelumab +Axitinib (N=442) Sunitinib (N=444)	<u>Studiendauer:</u> Screening-Phase: ≤28 Tage vor Randomisierung (Tag der ersten Dosis) Behandlungsphase: Die Therapie kann bis zu einem der folgenden Ereignisse fortgesetzt werden: Progression gemäß BICR, Unverträglichkeit, Abbruch durch den Patienten, Lost-to-Follow-up, Studienende Short-Term-Follow-up <sup>a</sup> : Ab der letzten Dosis 90 Tage bzw. bis zum Beginn einer Folgetherapie Long-Term-Follow-up <sup>a</sup> : Ab Therapieabbruch bis zum Tod, Lost-to-Follow-up, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder dem Studienende Geplantes Studienende: Nach Auftreten von 368 Todesfällen in der Population der PD-L1-positiven Patienten <u>Datenschnitte:</u> Siehe Tabelle 4-8.	<u>Ort:</u> Screening in 156 Zentren in 21 Ländern (CAN, AUS, AUT, BEL, DEU, DNK, ESP, FRA, GBR, HUN, ISR, ITA, JPN, KOR, MEX, NLD, NZL, ROU, SWE, RUS, USA) <u>Zeitraum:</u> Studienbeginn: 23.03.2016 Erwartetes Studienende: 21.05.2024	<u>Primäre Endpunkte:</u> PFS bei PD-L1-positiven Patienten; OS bei PD-L1-positiven Patienten <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> PFS in der Gesamtpopulation; OS in der Gesamtpopulation; PFS nach Prüfarztbewertung; Tumoransprechen; PFS unter der Folgetherapie; PRO: FKSI-19, FKSI-DRS, EQ-5D; Sicherheit: UE
<p>a: Der Short-Term-Follow-up dient zur Erfassung potenzieller (schwerwiegender) UE; der Long-Term-Follow-up beinhaltet u. a. die Erfassung des Überlebens, des Tumoransprechens (Prüfarztbewertung), des EQ-5D und der FKSI-19/FKSI-DRS-Fragebögen sowie weiterer/neuer Therapien.</p> <p>AUS: Australien; AUT: Österreich; BEL: Belgien; BICR: Blinded Independent Central Review; CAN: Kanada; DEU: Deutschland; DNK: Dänemark; DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; ESP: Spanien; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; FRA: Frankreich; GBR: Vereinigtes Königreich; HUN: Ungarn; ISR: Israel; ITA: Italien; JPN: Japan; KOR: Korea; MEX: Mexiko; NLD: Niederlande; NZL: Neuseeland; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmierter-Zelltod-Ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ROU: Rumänien; RUS: Russland; SWE: Schweden; UE: Unerwünschte Ereignisse; USA: Vereinigte Staaten von Amerika.</p>						

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

Studie	Interventionsarm (Avelumab + Axitinib)	Kontrollarm (Sunitinib)	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteris- tika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>																
JAVELIN Renal 101	<p><u>Avelumab</u> 10 mg pro kg Körpergewicht intravenös, verabreicht in einer ca. einstündigen Infusion (min. 50 bis max. 80 Minuten Infusionsdauer) alle 2 Wochen (±3 Tage)<sup>a</sup></p> <p>+</p> <p><u>Axitinib</u> 5 mg oral zweimal täglich morgens und abends unabhängig von den Mahlzeiten im Abstand von 12 Stunden</p> <p>Dosisanpassungen:<sup>b</sup></p> <table border="1" data-bbox="359 985 702 1142"> <tr><td>2. Dosissteigerung</td><td>10 mg</td></tr> <tr><td>1. Dosissteigerung</td><td>7 mg</td></tr> <tr><td><b>Startdosis</b></td><td><b>5 mg</b></td></tr> <tr><td>1. Dosisreduktion</td><td>3 mg</td></tr> <tr><td>2. Dosisreduktion</td><td>2 mg</td></tr> </table>	2. Dosissteigerung	10 mg	1. Dosissteigerung	7 mg	<b>Startdosis</b>	<b>5 mg</b>	1. Dosisreduktion	3 mg	2. Dosisreduktion	2 mg	<p><u>Sunitinib</u> 50 mg oral einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten in 6-Wochen-Zyklen per 4/2-Behandlungsschema (4 aufeinanderfolgende Wochen Behandlung gefolgt von 2 behandlungsfreien Wochen)</p> <p>Dosisanpassungen:<sup>c</sup></p> <table border="1" data-bbox="726 817 1069 918"> <tr><td>Startdosis</td><td>50 mg</td></tr> <tr><td>1. Dosisreduktion</td><td>37,5 mg</td></tr> <tr><td>2. Dosisreduktion</td><td>25 mg</td></tr> </table>	Startdosis	50 mg	1. Dosisreduktion	37,5 mg	2. Dosisreduktion	25 mg	<p><u>Vorbehandlung:</u> Patienten im Interventionsarm wurden mit einem Antihistaminikum und Paracetamol (Acetaminophen) etwa 30-60 Minuten vor jeder Dosis Avelumab vorbehandelt (z. B. 25-50 mg Diphenhydramin und 500-650 mg Paracetamol intravenös oder als orales Äquivalent). Diese Vorgabe konnte entsprechend lokalen Behandlungsstandards und Richtlinien angepasst werden.</p>
2. Dosissteigerung	10 mg																		
1. Dosissteigerung	7 mg																		
<b>Startdosis</b>	<b>5 mg</b>																		
1. Dosisreduktion	3 mg																		
2. Dosisreduktion	2 mg																		
Startdosis	50 mg																		
1. Dosisreduktion	37,5 mg																		
2. Dosisreduktion	25 mg																		
<p>a: Avelumab: Eine Dosisreduktion war nicht zulässig. Bei anhaltender Toxizität können Dosierungen in Abhängigkeit von der Art und Schwere der Ereignisse ausgesetzt werden.</p> <p>b: Axitinib: Bei guter Verträglichkeit ist eine Dosiserhöhung auf 7 mg oder 10 mg zweimal täglich erlaubt. Bei auftretender Toxizität kann die Dosis in Abhängigkeit von der Art und Schwere der Ereignisse wahlweise auf 3 mg oder 2 mg zweimal täglich reduziert werden oder vollständig ausgesetzt werden. Nach Abklingen der Ereignisse ist eine Re-Eskalation der Dosis möglich.</p> <p>c: Sunitinib: Bei auftretender Toxizität kann die Dosis in Abhängigkeit von der Art und Schwere der Ereignisse wahlweise auf 37,5 oder 25 mg täglich reduziert werden oder vollständig ausgesetzt werden. Nach Abklingen der Ereignisse ist eine Re-Eskalation der Dosis möglich.</p> <p>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p>																			

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

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

JAVELIN Renal 101 (FAS)	Günstiges/intermediäres Risikoprofil			Ungünstiges Risikoprofil			Gesamtpopulation		
	Avelumab + Axitinib (N=365)	Sunitinib (N=372)	Gesamt (N=737)	Avelumab + Axitinib (N=72)	Sunitinib (N=71)	Gesamt (N=143)	Avelumab + Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)	Gesamt (N=886)
<i>Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung<sup>a</sup></i>									
<b>ECOG-PS – Angaben aus dem IRT-System, n (%)</b>									
0	251 (68,8)	253 (68,0)	504 (68,4)	25 (34,7)	28 (39,4)	53 (37,1)	279 (63,1)	281 (63,3)	560 (63,2)
1	114 (31,2)	119 (32,0)	233 (31,6)	47 (65,3)	43 (60,6)	90 (62,9)	163 (36,9)	163 (36,7)	326 (36,8)
<b>ECOG-PS – Angaben aus dem CRF, n (%)</b>									
0	250 (68,5)	253 (68,0)	503 (68,2)	26 (36,1)	27 (38,0)	53 (37,1)	280 (63,3)	280 (63,1)	560 (63,2)
1	115 (31,5)	119 (32,0)	234 (31,8)	46 (63,9)	44 (62,0)	90 (62,9)	161 (36,4)	164 (36,9)	325 (36,7)
Fehlende Angabe	0	0	0	0	0	0	1 (0,2)	0	1 (0,1)
<b>Geografische Region – Angaben aus dem IRT-System, n (%)</b>									
USA	113 (31,0)	115 (30,9)	228 (30,9)	14 (19,4)	15 (21,1)	29 (20,3)	128 (29,0)	130 (29,3)	258 (29,1)
Kanada/Westeuropa	107 (29,3)	100 (26,9)	207 (28,1)	18 (25,0)	28 (39,4)	46 (32,2)	128 (29,0)	128 (28,8)	256 (28,9)
Restliche Länder	145 (39,7)	157 (42,2)	302 (41,0)	40 (55,6)	28 (39,4)	68 (47,6)	186 (42,1)	186 (41,9)	372 (42,0)
<b>Geografische Region – Angaben aus dem CRF, n (%)</b>									
USA	114 (31,2)	117 (31,5)	231 (31,3)	14 (19,4)	15 (21,1)	29 (20,3)	129 (29,2)	132 (29,7)	261 (29,5)
Kanada/Westeuropa	107 (29,3)	100 (26,9)	207 (28,1)	18 (25,0)	28 (39,4)	46 (32,2)	128 (29,0)	128 (28,8)	256 (28,9)
Restliche Länder	144 (39,5)	155 (41,7)	299 (40,6)	40 (55,6)	28 (39,4)	68 (47,6)	185 (41,9)	184 (41,4)	369 (41,6)

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

JAVELIN Renal 101 (FAS)	Günstiges/intermediäres Risikoprofil			Ungünstiges Risikoprofil			Gesamtpopulation		
	Avelumab + Axitinib (N=365)	Sunitinib (N=372)	Gesamt (N=737)	Avelumab + Axitinib (N=72)	Sunitinib (N=71)	Gesamt (N=143)	Avelumab + Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)	Gesamt (N=886)
<b>Baseline-Charakteristika<sup>b</sup></b>									
<b>Alter (Jahre)</b>									
n (fehlende Angabe)	365 (0)	372 (0)	737 (0)	72 (0)	71 (0)	143 (0)	442 (0)	444 (0)	886 (0)
Mittel (Std)	61,04 (10,198)	60,58 (10,642)	60,81 (10,420)	60,03 (8,695)	61,11 (8,211)	60,57 (8,446)	60,86 (9,947)	60,66 (10,276)	60,76 (10,108)
Median	63	61	62	60	60	60	62	61	61
Min; Max	29,0; 83,0	27,0; 88,0	27,0; 88,0	37,0; 82,0	45,0; 80,0	37,0; 82,0	29,0; 83,0	27,0; 88,0	27,0; 88,0
<b>Alter, n (%)</b>									
<65 Jahre	218 (59,7)	230 (61,8)	448 (60,8)	50 (69,4)	44 (62,0)	94 (65,7)	271 (61,3)	275 (61,9)	546 (61,6)
≥65 Jahre	147 (40,3)	142 (38,2)	289 (39,2)	22 (30,6)	27 (38,0)	49 (34,3)	171 (38,7)	169 (38,1)	340 (38,4)
<b>Geschlecht, n (%)</b>									
Männlich	268 (73,4)	289 (77,7)	557 (75,6)	45 (62,5)	55 (77,5)	100 (69,9)	316 (71,5)	344 (77,5)	660 (74,5)
Weiblich	97 (26,6)	83 (22,3)	180 (24,4)	27 (37,5)	16 (22,5)	43 (30,1)	126 (28,5)	100 (22,5)	226 (25,5)
<b>Geografische Region (alternative Einteilung), n (%)</b>									
Europa	125 (34,2)	143 (38,4)	268 (36,4)	31 (43,1)	40 (56,3)	71 (49,7)	159 (36,0)	183 (41,2)	342 (38,6)
Nordamerika	154 (42,2)	144 (38,7)	298 (40,4)	16 (22,2)	20 (28,2)	36 (25,2)	171 (38,7)	164 (36,9)	335 (37,8)
Asien	45 (12,3)	51 (13,7)	96 (13,0)	14 (19,4)	4 (5,6)	18 (12,6)	60 (13,6)	55 (12,4)	115 (13,0)
Restliche Länder	41 (11,2)	34 (9,1)	75 (10,2)	11 (15,3)	7 (9,9)	18 (12,6)	52 (11,8)	42 (9,5)	94 (10,6)

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

JAVELIN Renal 101 (FAS)	Günstiges/intermediäres Risikoprofil			Ungünstiges Risikoprofil			Gesamtpopulation		
	Avelumab + Axitinib (N=365)	Sunitinib (N=372)	Gesamt (N=737)	Avelumab + Axitinib (N=72)	Sunitinib (N=71)	Gesamt (N=143)	Avelumab + Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)	Gesamt (N=886)
<b>Abstammung, n (%)</b>									
Kaukasisch/weiß	278 (76,2)	278 (74,7)	556 (75,4)	51 (70,8)	56 (78,9)	107 (74,8)	332 (75,1)	334 (75,2)	666 (75,2)
Asiatisch	54 (14,8)	58 (15,6)	112 (15,2)	15 (20,8)	5 (7,0)	20 (14,0)	70 (15,8)	63 (14,2)	133 (15,0)
Schwarz/afro- amerikanisch	9 (2,5)	9 (2,4)	18 (2,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	2 (1,4)	10 (2,3)	10 (2,3)	20 (2,3)
Sonstige	10 (2,7)	14 (3,8)	24 (3,3)	3 (4,2)	4 (5,6)	7 (4,9)	13 (2,9)	19 (4,3)	32 (3,6)
Unbekannt	14 (3,8)	13 (3,5)	27 (3,7)	2 (2,8)	5 (7,0)	7 (4,9)	17 (3,8)	18 (4,1)	35 (4,0)
<b>Ethnie, n (%)</b>									
Hispanisch/latino	16 (4,4)	13 (3,5)	29 (3,9)	3 (4,2)	4 (5,6)	7 (4,9)	19 (4,3)	18 (4,1)	37 (4,2)
Nicht hispanisch/latino	320 (87,7)	320 (86,0)	640 (86,8)	64 (88,9)	57 (80,3)	121 (84,6)	388 (87,8)	377 (84,9)	765 (86,3)
Unbekannt	8 (2,2)	5 (1,3)	13 (1,8)	2 (2,8)	4 (5,6)	6 (4,2)	10 (2,3)	9 (2,0)	19 (2,1)
Keine Angabe	21 (5,8)	34 (9,1)	55 (7,5)	3 (4,2)	6 (8,5)	9 (6,3)	25 (5,7)	40 (9,0)	65 (7,3)
<b>ECOG-PS, n (%)</b>									
0	252 (69,0)	250 (67,2)	502 (68,1)	29 (40,3)	26 (36,6)	55 (38,5)	284 (64,3)	276 (62,2)	560 (63,2)
1	113 (31,0)	122 (32,8)	235 (31,9)	43 (59,7)	44 (62,0)	87 (60,8)	157 (35,5)	167 (37,6)	324 (36,6)
2	0	0	0	0	1 (1,4)	1 (0,7)	0	1 (0,2)	1 (0,1)
Fehlende Angabe	0	0	0	0	0	0	1 (0,2)	0	1 (0,1)

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

JAVELIN Renal 101 (FAS)	Günstiges/intermediäres Risikoprofil			Ungünstiges Risikoprofil			Gesamtpopulation		
	Avelumab + Axitinib (N=365)	Sunitinib (N=372)	Gesamt (N=737)	Avelumab + Axitinib (N=72)	Sunitinib (N=71)	Gesamt (N=143)	Avelumab + Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)	Gesamt (N=886)
<b>Vorausgegangene Nephrektomie, n (%)</b>									
Ja	307 (84,1)	314 (84,4)	621 (84,3)	43 (59,7)	41 (57,7)	84 (58,7)	352 (79,6)	355 (80,0)	707 (79,8)
Nein	58 (15,9)	58 (15,6)	116 (15,7)	29 (40,3)	30 (42,3)	59 (41,3)	90 (20,4)	89 (20,0)	179 (20,2)
<b>PD-L1-Status<sup>c</sup>, n (%)</b>									
Positiv	225 (61,6)	250 (67,2)	475 (64,5)	44 (61,1)	39 (54,9)	83 (58,0)	270 (61,1)	290 (65,3)	560 (63,2)
Negativ	109 (29,9)	95 (25,5)	204 (27,7)	21 (29,2)	25 (35,2)	46 (32,2)	132 (29,9)	120 (27,0)	252 (28,4)
Keine Angabe	31 (8,5)	27 (7,3)	58 (7,9)	7 (9,7)	7 (9,9)	14 (9,8)	40 (9,0)	34 (7,7)	74 (8,4)
<b>IMDC-Score, n (%)</b>									
Günstig	94 (25,8)	96 (25,8)	190 (25,8)	0	0	0	94 (21,3)	96 (21,6)	190 (21,4)
Intermediär	271 (74,2)	276 (74,2)	547 (74,2)	0	0	0	271 (61,3)	276 (62,2)	547 (61,7)
Ungünstig	0	0	0	72 (100)	71 (100)	143 (100)	72 (16,3)	71 (16,0)	143 (16,1)
Keine Angabe	0	0	0	0	0	0	5 (1,1)	1 (0,2)	6 (0,7)
<b>MSKCC-Score, n (%)</b>									
Günstig	96 (26,3)	100 (26,9)	196 (26,6)	0	0	0	96 (21,7)	100 (22,5)	196 (22,1)
Intermediär	255 (69,9)	264 (71,0)	519 (70,4)	28 (38,9)	30 (42,3)	58 (40,6)	283 (64,0)	294 (66,2)	577 (65,1)
Ungünstig	8 (2,2)	3 (0,8)	11 (1,5)	43 (59,7)	41 (57,7)	84 (58,7)	51 (11,5)	44 (9,9)	95 (10,7)
Keine Angabe	6 (1,6)	5 (1,3)	11 (1,5)	1 (1,4)	0	1 (0,7)	12 (2,7)	6 (1,4)	18 (2,0)

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

JAVELIN Renal 101 (FAS)	Günstiges/intermediäres Risikoprofil			Ungünstiges Risikoprofil			Gesamtpopulation		
	Avelumab + Axitinib (N=365)	Sunitinib (N=372)	Gesamt (N=737)	Avelumab + Axitinib (N=72)	Sunitinib (N=71)	Gesamt (N=143)	Avelumab + Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)	Gesamt (N=886)
<b>Zeit seit der initialen Diagnose des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (Monate)</b>									
n (fehlende Angabe)	365 (0)	372 (0)	737 (0)	72 (0)	71 (0)	143 (0)	440 (2)	443 (1)	883 (3)
Mittel (Std)	36,92 (59,037)	32,20 (51,032)	34,54 (55,155)	10,59 (28,638)	11,74 (36,980)	11,16 (32,932)	32,76 (56,038)	28,92 (49,588)	30,84 (52,911)
Median	11,20	7,01	9,30	2,09	2,20	2,17	8,36	5,75	6,67
Min; Max	0,5; 428,9	0,2; 354,0	0,2; 428,9	0,4; 151,7	0,3; 225,6	0,3; 225,6	0,4; 428,9	0,2; 354,0	0,2; 428,9
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>Bei 6 Patienten in der Gesamtpopulation war kein IMDC-Score verfügbar. Diese Patienten wurden daher keiner der beiden Teilpopulationen zugeordnet.</p> <p>a: Die Randomisierung wurde auf Basis der Angaben zu den Stratifikationsfaktoren vorgenommen, die vom Prüfarzt bei der Randomisierung im IRT-System gemeldet wurden. Diese Angaben können von den letzten vor der Randomisierung im CRF dokumentierten Werten abweichen. Darüber hinaus wurden drei Patienten aufgrund einer fehlerhaften Zuordnung im IRT-System einer falschen Region zugewiesen.</p> <p>b: Baseline ist die letzte Bewertung vor der ersten Dosis (bei Patienten, die behandelt wurden) bzw. als die letzte Bewertung vor der Randomisierung (bei Patienten, die nicht behandelt wurden).</p> <p>c: Ein positiver PD-L1-Status entspricht einer PD-L1-Expression von <math>\geq 1\%</math>.</p> <p>CRF: Case Report Form; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Full Analysis Set; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; PD-L1: Programmierter-Zelltod-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Std: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika.</p>									

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

Tabelle 4-15: Studienabbrüche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Renal 101 (FAS)	Günstiges/intermediäres Risikoprofil			Ungünstiges Risikoprofil			Gesamtpopulation		
	Avelumab + Axitinib (N=365)	Sunitinib (N=372)	Gesamt (N=737)	Avelumab + Axitinib (N=72)	Sunitinib (N=71)	Gesamt (N=143)	Avelumab + Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)	Gesamt (N=886)
<b>Abbruch der Studie<sup>a</sup>, n (%)</b>									
Abbruch der Studie	91 (24,9)	119 (32,0)	210 (28,5)	39 (54,2)	52 (73,2)	91 (63,6)	134 (30,3)	172 (38,7)	306 (34,5)
- Tod	74 (20,3)	84 (22,6)	158 (21,4)	33 (45,8)	45 (63,4)	78 (54,5)	109 (24,7)	129 (29,1)	238 (26,9)
- Entzug der Ein- willigungserklärung	15 (4,1)	33 (8,9)	48 (6,5)	5 (6,9)	5 (7,0)	10 (7,0)	21 (4,8)	39 (8,8)	60 (6,8)
- Lost-to-Follow-up	2 (0,5)	2 (0,5)	4 (0,5)	1 (1,4)	2 (2,8)	3 (2,1)	4 (0,9)	4 (0,9)	8 (0,9)
<i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i> a: Gründe für die Beendigung der Studie inkl. des Long-Term-Follow-up gemäß der Analyse des Gesamtüberlebens FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.									



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

Tabelle 4-16: Therapieabbrüche und Therapiedauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Renal 101 (Safety Analysis Set)	Günstiges/intermediäres Risikoprofil			Ungünstiges Risikoprofil			Gesamtpopulation		
	Avelumab + Axitinib (N=358)	Sunitinib (N=368)	Gesamt (N=726)	Avelumab + Axitinib (N=72)	Sunitinib (N=70)	Gesamt (N=142)	Avelumab + Axitinib (N=434)	Sunitinib (N=439)	Gesamt (N=873)
<b>Abbruch der Studientherapie, n (%)</b>									
Abbruch jeglicher Studientherapie	184 (51,4)	264 (71,7)	448 (61,7)	47 (65,3)	66 (94,3)	113 (79,6)	234 (53,9)	331 (75,4)	565 (64,7)
<b>Therapiedauer (Monate)<sup>a</sup></b>									
n (fehlende Angabe)	358 (0)	368 (0)	726 (0)	72 (0)	70 (0)	142 (0)	434 (0)	439 (0)	873 (0)
Mittel (Std)	14,48 (7,688)	10,71 (7,418)	12,57 (7,780)	10,52 (7,746)	5,80 (5,220)	8,20 (7,011)	13,80 (7,820)	9,92 (7,326)	11,85 (7,817)
Median	15,18	9,59	12,86	9,15	4,11	5,91	14,69	8,25	11,27
Min; Max	0,5; 30,3	0,2; 27,7	0,2; 30,3	0,5; 32,2	0,4; 20,8	0,4; 32,2	0,5; 32,2	0,2; 27,7	0,2; 32,2
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Die Therapiedauer im Interventionsarm wird als maximale Dauer der Therapie mit Avelumab oder Axitinib abgebildet.</p> <p>Gründe für den Abbruch der Studientherapie sind in Anhang 4-E dargestellt.</p> <p>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Std: Standardabweichung.</p>									

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.*

### **Studiendesign und -population**

Die Studie JAVELIN Renal 101 ist eine multinationale, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Überlegenheitsstudie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Die einzuschließende Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten, die zuvor keine systematische Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms erhalten haben und eine histologisch oder zytologisch gesicherte Diagnose eines fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms aufweisen.

Die Zuteilung der Patienten in den Interventionsarm (Avelumab in Kombination mit Axitinib) und den Kontrollarm (Sunitinib) erfolgte nach einer bis zu 28-tägigen Screening-Phase per Randomisierung (via IRT-System) im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach ECOG-PS (0 versus 1) sowie geografischer Region (USA versus Kanada/Westeuropa versus restliche Länder).

Die vorgesehene Studienbehandlung wird den Patienten verabreicht, bis eine durch BICR bestätigte Progression auftritt, die Patienten die Therapie nicht mehr vertragen, die Patienten auf eigenen Wunsch abbrechen oder die Studie endet. Patienten werden, soweit möglich, auch nach einem Therapieabbruch im Rahmen eines Long-Term-Follow-up bis zum Ende der Studie weiter beobachtet, so dass Daten zum Überleben, dem Tumoransprechen gemäß Prüfarztbewertung, patientenberichteten Endpunkten sowie Folgetherapien erfasst werden können. Die Studie endet mit der primären Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach dem Auftreten von 368 Todesfällen bei Patienten mit positivem PD-L1-Status.

### **Beschreibung der Behandlung**

Die Behandlung erfolgt im Rahmen der Studie aufgrund der unterschiedlichen Einnahmemodalitäten unverblindet. Die Patienten im Interventionsarm erhalten Avelumab alle zwei Wochen in einer einstündigen intravenösen Infusion mit einer Dosis von 10 mg pro kg Körpergewicht. Zusätzlich wird Axitinib zweimal täglich, morgens und abends, oral in einer Einzeldosis von 5 mg eingenommen. Im Kontrollarm wird Sunitinib in sechswöchigen Zyklen nach dem 4/2-Behandlungsschema verabreicht. Dementsprechend nehmen die Patienten Sunitinib in den ersten vier Wochen jedes Zyklus einmal täglich oral als Einzeldosis von 50 mg ein, während die darauf folgenden zwei Wochen jeweils behandlungsfrei bleiben. Bei auftretender Toxizität ist eine Modifikation der Behandlungen anhand festgelegter Kriterien möglich.

Im Interventionsarm kann die Dosierung mit Avelumab abhängig von der Art und Schwere der Toxizität ausgesetzt werden. Die Dosierung mit Axitinib kann in Abhängigkeit von der Verträglichkeit entweder auf 7 mg oder 10 mg gesteigert oder auf 3 mg oder 2 mg gesenkt

werden; darüber hinaus ist unter bestimmten Bedingungen auch eine Unterbrechung der Axitinib-Behandlung vorgesehen. Im Kontrollarm kann bei unerwünschten Ereignissen eine dauerhafte oder vorübergehende Reduktion der Sunitinib-Dosis auf 37,5 mg oder 25 mg ebenso wie eine Unterbrechung der Behandlung erfolgen.

### **Studienziele**

Primäres Ziel der Studie ist der Nachweis der Überlegenheit der Kombinationstherapie mit Avelumab und Axitinib gegenüber der Monotherapie mit Sunitinib im Progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben in der Erstlinientherapie bei Patienten mit PD-L1-positivem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Die primären Endpunkte der Studie bilden dementsprechend das durch BICR bewertete Progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten mit einem positiven PD-L1-Status.

Die sekundären Studienendpunkte umfassen, neben dem durch BICR bewerteten Progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation der Studie (unabhängig vom PD-L1-Status), unter anderem das durch den Prüfarzt bewertete Progressionsfreie Überleben, das Progressionsfreie Überleben unter der Folgetherapie und das Tumoransprechen. Als weitere sekundäre Endpunkte wurden Verträglichkeit sowie die durch die Patienten anhand des EQ-5D, FKSI-19 und FKSI-DRS bewertete Krankheitssymptomatik und Lebensqualität festgelegt.

### **Geplante Datenschnitte**

Die JAVELIN Renal 101 ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht beendet. Im Studienprotokoll wurden insgesamt vier Datenschnitte definiert. Der erste Datenschnitt war nach Erreichen von 235 PFS-Ereignissen (durch BICR festgestellte Progressionen oder Todesfälle) in der Population der PD-L1-positiven Patienten geplant, um die erste Interimanalyse durchzuführen. Der zweite Datenschnitt war nach Erreichen von 336 PFS-Ereignissen in der Population der PD-L1-positiven Patienten geplant; dieser Datenschnitt war für die primäre Analyse des Progressionsfreien Überlebens und zugleich für eine zweite Interimanalyse des Gesamtüberlebens bestimmt. Der dritte Datenschnitt ist gemäß Studienprotokoll 15 Monate nach dem zweiten Datenschnitt für die Durchführung einer weiteren Interimanalyse des Gesamtüberlebens geplant. Der vierte Datenschnitt, der nach 368 Todesfällen in der Population der PD-L1-positiven Patienten vorgenommen werden soll, ist für die primäre Analyse des Gesamtüberlebens vorgesehen.

Die ersten beiden Datenschnitte erfolgten, den festgelegten Kriterien entsprechend, am 20. Juni 2018 und am 28. Januar 2019. Weitere Datenschnitte wurden bislang nicht vorgenommen. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse beziehen sich auf den zweiten Datenschnitt vom 28. Januar 2019, der auch der Zulassung zugrunde liegt. Dieser Datenschnitt wird für die Nutzenbewertung als maßgeblich betrachtet, da es sich um den aktuellsten Datenschnitt handelt.

### **Eingeschlossene Patienten**

Von insgesamt 1.155 gescreenten Patienten wurden letztendlich 886 Patienten in die beiden Behandlungsarme randomisiert. Insgesamt wurden 442 Patienten dem Interventionsarm und 444 Patienten dem Kontrollarm zugewiesen (FAS). Von diesen erhielten insgesamt 13 Patienten keine Dosis der Studienmedikation (8 Patienten im Interventionsarm und 5 Patienten im Kontrollarm). Die übrigen 434 Patienten im Interventionsarm und 439 Patienten im Kontrollarm wurden wie geplant behandelt (Safety Analysis Set).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Patienten der Studienpopulation, basierend auf ihrem Risikoprofil gemäß IMDC-Score (Heng-Kriterien) zu Studienbeginn, in zwei Teilpopulationen geteilt:

- Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)
- Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ )

Entsprechend der Gesamtpopulation der Studie JAVELIN Renal 101 besteht die Zulassung von Avelumab unabhängig vom Risikoprofil. Allerdings unterscheidet sich die Prognose in Bezug auf das Gesamtüberleben zwischen Patienten mit günstigem/intermediärem und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil. Auch in den Leitlinien werden dementsprechend nach Risikoprofil getrennte Therapieempfehlungen ausgesprochen. Vor diesem Hintergrund befürwortet der G-BA eine separate Betrachtung der genannten Teilpopulationen [4].

Im vorliegenden Dossier werden daher die Ergebnisse für die beiden Teilpopulationen präsentiert. Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation werden unterstützend dargestellt. Die Beurteilung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4 erfolgt getrennt für Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.

Ein günstiges/intermediäres Risikoprofil wiesen insgesamt 737 (83%) der Studienteilnehmer auf (83% im Interventionsarm sowie 84% im Kontrollarm); ein ungünstiges Risikoprofil zeigten 143 (16%) aller Studienteilnehmer (in beiden Studienarmen jeweils 16%). Sechs Studienteilnehmer aus der Gesamtpopulation (<1%), davon fünf im Interventionsarm und einer im Kontrollarm, konnten aufgrund fehlender IMDC-Scores keiner der beiden Teilpopulationen zugeordnet werden.

### **Baseline-Charakteristika**

In der Teilpopulation der Patienten mit einem günstigen/intermediären Risikoprofil zeigten die Baseline-Charakteristika der Patienten zwischen den beiden Studienarmen keine relevanten Unterschiede; lediglich bei der medianen Zeit seit der initialen Diagnose des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ist eine Imbalance zwischen den Studienarmen erkennbar. Im Interventionsarm war die Diagnose im Median 11,2 Monate vor Studienbeginn erfolgt, im Kontrollarm im Median 7,0 Monate vor Studienbeginn.

In der Teilpopulation der Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil zeigten die Baseline-Charakteristika der Patienten zwischen den beiden Studienarmen keine relevanten

Unterschiede; lediglich bei der geografischen Region (alternative Einteilung), beim Geschlecht und bei der Abstammung der Patienten sind Imbalancen zwischen den Studienarmen erkennbar. Im Interventionsarm war im Vergleich zum Kontrollarm ein geringerer Anteil der Patienten in Europa (43% versus 56%) und in Nordamerika (22% versus 28%) ansässig, während ein höherer Anteil der Patienten des Interventionsarms in Asien (19% versus 6%) und in den restlichen Ländern (15% versus 10%) lebte. Der Anteil weiblicher Studienteilnehmer war im Interventionsarm mit 38% erkennbar höher als im Kontrollarm mit 23%. Hinsichtlich ihrer Abstammung waren 71% der Patienten im Interventionsarm und 79% der Patienten im Kontrollarm kaukasisch bzw. weiß, 21% der Patienten im Interventionsarm und 7% der Patienten im Kontrollarm waren asiatisch und jeweils 1% der Patienten in beiden Studienarmen waren schwarz/afroamerikanisch. Die übrigen Patienten waren von anderer oder unbekannter Abstammung.

### **Studienabbrüche und Studiendauer**

In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil war der Anteil der Studienabbrecher mit insgesamt 28% (im Interventionsarm 25%; im Kontrollarm 32%) deutlich niedriger als in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risiko mit insgesamt 64% (im Interventionsarm 54%; im Kontrollarm 73%). Dieser Unterschied ist in erster Linie auf die relativ höhere Anzahl an Todesfällen in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil zurückzuführen (siehe Tabelle 4-15).

Einschließlich des Long-Term-Follow-up entspricht die Studiendauer der Patienten ab Randomisierung ihrer Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben (vgl. Tabelle 4-21). Dementsprechend betrug die mediane Studiendauer beim vorliegenden Datenschnitt in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil 18,2 Monate im Interventionsarm und 17,6 Monate im Kontrollarm; in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil betrug sie 14,8 Monate im Interventionsarm und 9,5 Monate im Kontrollarm.

### **Therapieabbrüche und Therapiedauer**

In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil erfolgte der Abbruch jeglicher Studientherapie bei 51% der Patienten im Interventionsarm (Abbruch von Avelumab und Axitinib) und bei 72% der Patienten im Kontrollarm (Abbruch von Sunitinib). Die mediane Therapiedauer betrug im Interventionsarm 15,2 Monate und im Kontrollarm 9,6 Monate.

In der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil erfolgte der Abbruch jeglicher Studientherapie bei 65% der Patienten im Interventionsarm (Abbruch von Avelumab und Axitinib) und 94% der Patienten im Kontrollarm (Abbruch von Sunitinib). Die mediane Therapiedauer betrug im Interventionsarm 9,2 Monate und im Kontrollarm 4,1 Monate.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Zur Beschreibung des Versorgungskontextes in Deutschland werden im Folgenden primär Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) zu Patienten mit Nierenkarzinom zugrunde gelegt [46].

Da das Nierenzellkarzinom etwa 96% der Nierenkarzinome ausmacht, werden die vorliegenden Daten als repräsentativ für das Nierenzellkarzinom angesehen. Zusätzlich liegen Daten aus einem deutschen Register für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zu Beginn einer Erstlinientherapie vor [47]. Im Folgenden wird auf die Gesamtpopulation eingegangen, da keine entsprechenden Daten aus dem Versorgungskontext für die Teilpopulationen vorliegen. Eine Abschätzung bezüglich der Übertragbarkeit der Studiendaten auf den deutschen Versorgungskontext erfolgt aus diesem Grund über die Gesamtpopulation.

Die betrachteten Daten zeigen, dass das untersuchte Patientenkollektiv in der Studie JAVELIN Renal 101 die zu erwartende Population von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Vorbehandlung in Deutschland grundsätzlich gut repräsentiert.

Das mittlere Alter von Patienten mit Nierenkarzinom liegt in Deutschland laut RKI bei 67 Jahren für Männer und bei 72 Jahren für Frauen. In der Analyse des deutschen Registers für das Nierenzellkarzinom von Goebell et al. 2018 lag das mediane Alter bei 69 Jahren [47]. Im Vergleich hierzu war das mittlere und das mediane Alter von jeweils 61 Jahren in der Studie JAVELIN Renal 101 zwar etwas niedriger, dies ist jedoch im Rahmen von klinischen Studien nicht unüblich. Aufgrund des relativ geringen Unterschieds kann davon ausgegangen werden, dass die Studiendaten auf die Versorgung in Deutschland übertragbar sind.

Der Anteil an Männern lag in der Studie JAVELIN Renal 101 bei 74,5%. Dies entspricht in etwa der Geschlechterverteilung beim Nierenkarzinom in Deutschland: Für das Jahr 2014 lag der Anteil der Männer bezüglich der Inzidenz bei 63% und bezüglich der Fünf-Jahres-Prävalenz bei 62%.

Darüber hinaus waren 75% der Studienteilnehmer weiß und 39% waren aus Europa. Auch dies stützt die Relevanz der Ergebnisse für die Versorgung in Deutschland.

Eine vorausgegangene Nephrektomie wiesen in der Studie JAVELIN Renal 101 80% der Studienteilnehmer auf. In der Analyse des deutschen Registers für das Nierenzellkarzinom von Goebell et al. 2018 wurde bei über 80% der Patienten bereits eine Nephrektomie (partiell oder radikal) durchgeführt [47]. Auch in diesem Punkt spiegelt die Studie den deutschen Versorgungskontext somit gut wider.

In der Studie JAVELIN Renal 101 hatten 21% der Patienten ein günstiges Risikoprofil, 62% der Patienten ein intermediäres und 16% ein ungünstiges Risikoprofil nach IMDC-Score. Eine vergleichbare Verteilung wurde in anderen Studien zum Nierenzellkarzinom in der Erstlinie beobachtet [48, 49]. Register-Daten lassen für den Versorgungsalltag auf einen höheren Anteil an Patienten mit ungünstigem Risikoprofil schließen [47, 50].

Im klinischen Alltag von Patienten mit Nierenzellkarzinom erfolgt der Therapieabbruch bei Tod, Krankheitsprogression, Unverträglichkeit oder auf Wunsch der Patienten. Die Bedingungen, unter denen die Studienteilnehmer die Behandlung laut Protokoll abbrechen sollten, entsprechen der klinischen Versorgungsrealität.

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Studienpopulation und die Studienbedingungen entsprechen somit der deutschen Versorgungsrealität innerhalb der Zielpopulationen der vorliegenden Nutzenbewertung. Die Übertragbarkeit der Resultate der Studie JAVELIN Renal 101 auf den deutschen Versorgungsalltag ist somit aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers gewährleistet.

#### 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 4-17: 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			
JAVELIN Renal 101	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.							

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die in die Studie JAVELIN Renal 101 eingeschlossenen Patienten wurden den beiden Studienarmen per Randomisierung im Verhältnis 1:1 zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-PS (0 versus 1) und geografischer Region (USA versus Kanada/ Westeuropa versus restliche Länder), wobei die Gruppenzuteilung zentral über ein IRT-System vorgenommen wurde, so dass eine Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war.

Weder die Prüfarzte noch die Patienten waren hinsichtlich der Studientherapie verblindet. Allerdings wird die Erhebung mehrerer Endpunkte nicht von dem offenen Studiendesign beeinträchtigt: Das Gesamtüberleben wird aufgrund seiner klaren und eindeutigen Bestimmbarkeit als unverzerrt erachtet. Beim Progressionsfreien Überleben wird einer Verzerrung durch die Verwendung eines BICR vorgebeugt. Bei der Sicherheit ist aufgrund von objektiven und standardisierten Kriterien, die bei der Erfassung und Klassifizierung unerwünschter Ereignisse Anwendung finden, von einem niedrigen Verzerrungspotenzial

auszugehen. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie JAVELIN Renal 101 als niedrig eingestuft.



#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	OS	PFS	EQ-5D VAS	FKSI-DRS	FKSI-19	Sicherheit
JAVELIN Renal 101	ja	ja	ja	ja	ja	ja
DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressions-freies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.						

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – 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
- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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 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 4-19: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
JAVELIN Renal 101	<p>Das OS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod (ungeachtet der Todesursache). Patienten, die gemäß der letzten verfügbaren Information nicht verstorben sind, werden ab dem Datum des letzten Kontakts zensiert. Auch Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben, werden im Rahmen eines Long-Term-Follow-up alle drei Monate bis zum Tod, dem Entzug der Einwilligungserklärung oder dem Studienende nachverfolgt, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.</p> $\text{OS in Monaten} = [(\text{Todesdatum oder Datum des letzten Patientenkontakts}) - (\text{Datum der Randomisierung} + 1)] / 30,4375$ <p>Die Auswertung des OS erfolgt im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse basierend auf dem FAS. Der Behandlungseffekt wird als HR inkl. 95%-KI anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet und mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests geprüft. Berücksichtigt werden dabei die Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS und Region gemäß den im IRT-System erfassten Daten. Ergänzend werden Kaplan-Meier-Analysen dargestellt.<sup>a</sup></p> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendung der Stratifizierungsfaktoren gemäß CRF-Daten anstelle der im IRT-System erfassten Daten</li> <li>• Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und nicht stratifizierten Log-Rank-Tests</li> <li>• Betrachtung der Per-Protocol-Population anstelle des FAS</li> </ul> <p><u>Supportive Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Darstellung der Folgetherapien der Patienten (Anzahl und Anteil der Patienten pro Folgetherapie)</li> </ul> <p>a: Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgt die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation ebenso wie die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven für die Analyse basierend auf der Per-Protocol-Population ausschließlich in Anhang 4-H.</p> <p>CRF: Case Report Form; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; PD-1: Programmierer-Zelltod-Protein 1; PD-L1: Programmierer-Zelltod-Ligand 1.</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 4-20: 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
JAVELIN Renal 101	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Aufgrund der klaren und eindeutigen Bestimmbarkeit des Überlebens ist für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht von einer Verzerrung auszugehen.

Durch die primäre Verwendung des alle randomisierten Patienten umfassenden Full Analysis Set für die Analyse ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Als möglicher Verzerrungsaspekt ist der Einfluss von Folgetherapien auf das Gesamtüberleben zu erwägen. Durch den höheren Anteil an PD-1-/PD-L1-Inhibitoren bei den Folgetherapien im Kontrollarm (vgl. Tabelle 4-24) ist jedoch davon auszugehen, dass die Folgetherapien allenfalls zu einer Verzerrung zu Ungunsten des Interventionsarms führen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

*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 4-21: Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Renal 101 (FAS)	Günstiges/intermediäres Risikoprofil			Ungünstiges Risikoprofil			Gesamtpopulation		
	Avelumab + Axitinib (N=365)	Sunitinib (N=372)	Gesamt (N=737)	Avelumab + Axitinib (N=72)	Sunitinib (N=71)	Gesamt (N=143)	Avelumab + Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)	Gesamt (N=886)
<b>Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben<sup>a</sup> (Monate)</b>									
n (fehlende Angabe)	365 (0)	372 (0)	737 (0)	72 (0)	71 (0)	143 (0)	442 (0)	444 (0)	886 (0)
Mittel (Std)	17,80 (6,636)	17,19 (6,888)	17,49 (6,767)	13,51 (7,723)	10,77 (7,277)	12,15 (7,604)	17,03 (7,036)	16,14 (7,337)	16,58 (7,198)
Median	18,17	17,58	17,94	14,78	9,49	12,06	17,59	16,34	16,92
Min; Max	0,0; 30,4	0,0; 32,1	0,0; 32,1	0,3; 32,2	0,0; 28,4	0,0; 32,2	0,0; 32,2	0,0; 32,1	0,0; 32,2
<i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i> a: Dauer von der Randomisierung bis zum letzten berücksichtigten Erhebungszeitpunkt des Gesamtüberlebens während der Studie FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Std: Standardabweichung.									

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] Überlebenswahrscheinlichkeit [95%-KI]: Monat 12 Monat 24	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI] Überlebenswahrscheinlichkeit [95%-KI]: Monat 12 Monat 24	
<b>Gesamtüberleben</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	74/365 (20,3)	NE [30,0; NE] 0,901 [0,865; 0,928] 0,743 [0,678; 0,796]	84/372 (22,6)	NE [28,6; NE] 0,882 [0,844; 0,912] 0,713 [0,647; 0,769]	0,87 [0,63; 1,19]; p=0,3777
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	33/72 (45,8)	21,2 [14,7; 26,3] 0,642 [0,515; 0,744] 0,419 [0,253; 0,576]	45/71 (63,4)	11,0 [7,8; 16,5] 0,484 [0,358; 0,598] 0,221 [0,102; 0,368]	0,50 [0,31; 0,81]; p=0,0045
Gesamtpopulation (FAS)	109/442 (24,7)	NE [30,0; NE] 0,861 [0,824; 0,891] 0,689 [0,629; 0,742]	129/444 (29,1)	NE [27,4; NE] 0,820 [0,780; 0,854] 0,640 [0,578; 0,695]	0,80 [0,62; 1,03]; p=0,0784
<p>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</p> <p>a: Cox-Regressionsmodell/Log-Rank-Test stratifiziert unter Verwendung der Angaben aus dem IRT-System</p> <p>FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p>					

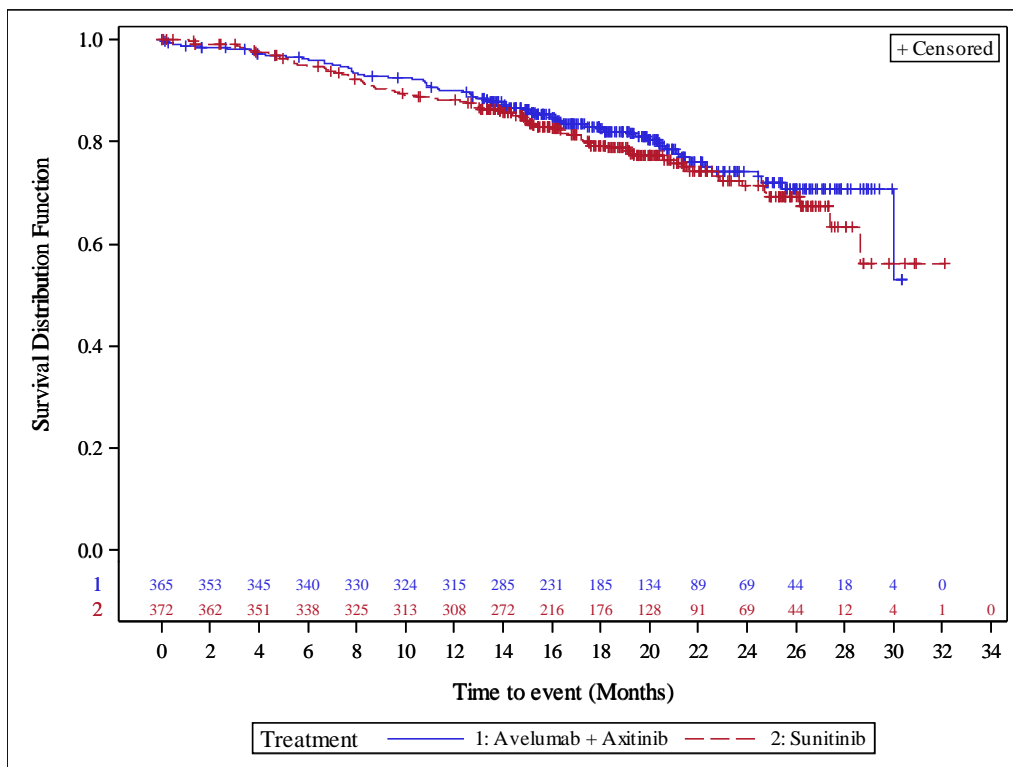


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

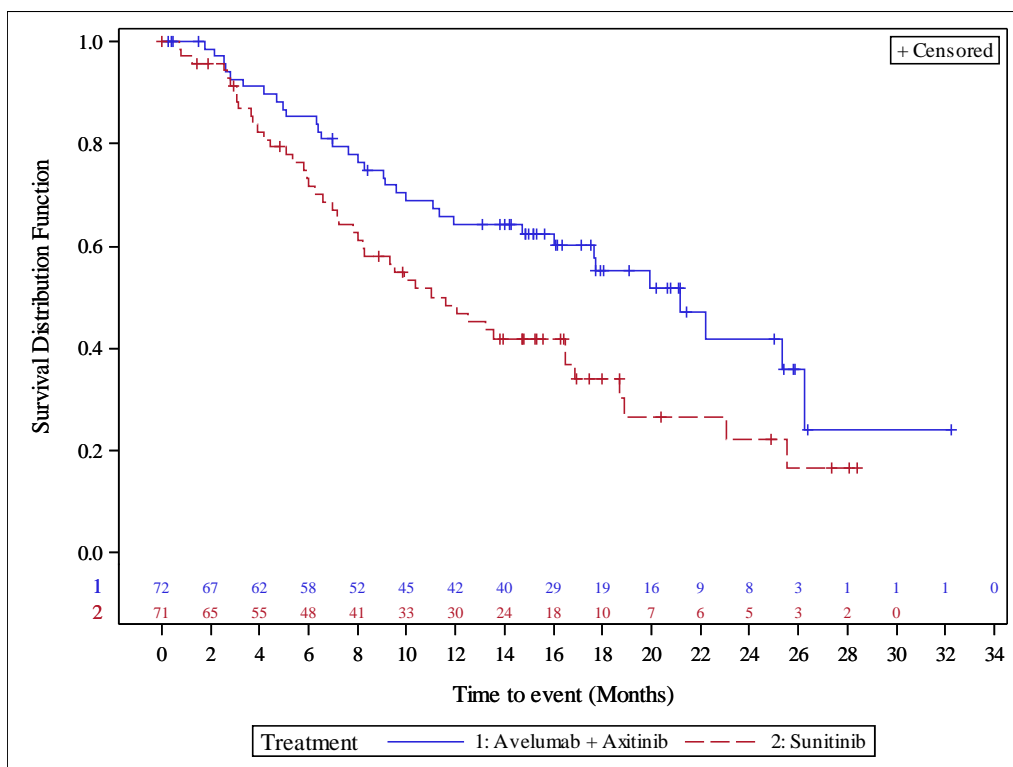


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalysen)

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Gesamtüberleben – Stratifizierung nach CRF</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	74/365 (20,3)	NE [30,0; NE]	84/372 (22,6)	NE [28,6; NE]	0,86 [0,63; 1,18]; p=0,3479
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	33/72 (45,8)	21,2 [14,7; 26,3]	45/71 (63,4)	11,0 [7,8; 16,5]	0,50 [0,31; 0,81]; p=0,0042
Gesamtpopulation (FAS)	109/442 (24,7)	NE [30,0; NE]	129/444 (29,1)	NE [27,4; NE]	0,79 [0,61; 1,02]; p=0,0681
<b>Gesamtüberleben – nicht stratifizierte Analyse</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	74/365 (20,3)	NE [30,0; NE]	84/372 (22,6)	NE [28,6; NE]	0,86 [0,63; 1,17]; p=0,3382
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	33/72 (45,8)	21,2 [14,7; 26,3]	45/71 (63,4)	11,0 [7,8; 16,5]	0,57 [0,36; 0,89]; p=0,0133
Gesamtpopulation (FAS)	109/442 (24,7)	NE [30,0; NE]	129/444 (29,1)	NE [27,4; NE]	0,80 [0,62; 1,03]; p=0,0828
<b>Gesamtüberleben – Per-Protocol-Population<sup>a</sup></b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Per Protocol)	73/358 (20,4)	NE [30,0; NE]	84/368 (22,8)	NE [28,6; NE]	0,86 [0,63; 1,18]; p=0,3469
Ungünstiges Risikoprofil (Per Protocol)	33/72 (45,8)	21,2 [14,7; 26,3]	45/70 (64,3)	11,0 [7,8; 16,5]	0,50 [0,31; 0,81]; p=0,0045
Gesamtpopulation (Per Protocol)	108/434 (24,9)	NE [30,0; NE]	129/439 (29,4)	28,6 [27,4; NE]	0,79 [0,61; 1,02]; p=0,0707



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

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Cox-Regressionsmodell/Log-Rank-Test stratifiziert unter Verwendung der Angaben aus dem IRT-System</p> <p>CRF: Case Report Form; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p>					

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

Tabelle 4-24: Folgetherapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse)

JAVELIN Renal 101 (FAS)	Günstiges/intermediäres Risikoprofil			Ungünstiges Risikoprofil			Gesamtpopulation		
	Avelumab + Axitinib (N=365)	Sunitinib (N=372)	Gesamt (N=737)	Avelumab + Axitinib (N=72)	Sunitinib (N=71)	Gesamt (N=143)	Avelumab + Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)	Gesamt (N=886)
<b>Folgetherapien, n (%)</b>									
Patienten mit einer Folgetherapie	113 (31,0)	193 (51,9)	306 (41,5)	24 (33,3)	34 (47,9)	58 (40,6)	138 (31,2)	227 (51,1)	365 (41,2)
- Nivolumab	24 (6,6)	131 (35,2)	155 (21,0)	3 (4,2)	18 (25,4)	21 (14,7)	28 (6,3)	149 (33,6)	177 (20,0)
- Cabozantinib	53 (14,5)	38 (10,2)	91 (12,3)	12 (16,7)	8 (11,3)	20 (14,0)	65 (14,7)	46 (10,4)	111 (12,5)
- Everolimus	24 (6,6)	24 (6,5)	48 (6,5)	5 (6,9)	3 (4,2)	8 (5,6)	29 (6,6)	27 (6,1)	56 (6,3)
- Sunitinib	20 (5,5)	23 (6,2)	43 (5,8)	4 (5,6)	5 (7,0)	9 (6,3)	24 (5,4)	28 (6,3)	52 (5,9)
- Axitinib	16 (4,4)	27 (7,3)	43 (5,8)	2 (2,8)	1 (1,4)	3 (2,1)	18 (4,1)	28 (6,3)	46 (5,2)
- Lenvatinib	21 (5,8)	18 (4,8)	39 (5,3)	2 (2,8)	3 (4,2)	5 (3,5)	23 (5,2)	21 (4,7)	44 (5,0)
- Pazopanib	7 (1,9)	14 (3,8)	21 (2,8)	3 (4,2)	0	3 (2,1)	10 (2,3)	14 (3,2)	24 (2,7)
- Ipilimumab	6 (1,6)	16 (4,3)	22 (3,0)	1 (1,4)	0	1 (0,7)	7 (1,6)	16 (3,6)	23 (2,6)
- Prüfpräparat	2 (0,5)	17 (4,6)	19 (2,6)	1 (1,4)	2 (2,8)	3 (2,1)	3 (0,7)	19 (4,3)	22 (2,5)
- Verblindete Therapie	5 (1,4)	2 (0,5)	7 (0,9)	0	0	0	5 (1,1)	2 (0,5)	7 (0,8)
- Bevacizumab	2 (0,5)	1 (0,3)	3 (0,4)	1 (1,4)	2 (2,8)	3 (2,1)	3 (0,7)	3 (0,7)	6 (0,7)
- Durvalumab	0	5 (1,3)	5 (0,7)	0	1 (1,4)	1 (0,7)	0	6 (1,4)	6 (0,7)
- Pembrolizumab	5 (1,4)	1 (0,3)	6 (0,8)	0	0	0	5 (1,1)	1 (0,2)	6 (0,7)
- CB-839	1 (0,3)	4 (1,1)	5 (0,7)	0	0	0	1 (0,2)	4 (0,9)	5 (0,6)
- Sorafenib	2 (0,5)	1 (0,3)	3 (0,4)	0	1 (1,4)	1 (0,7)	2 (0,5)	2 (0,5)	4 (0,5)
- Atezolizumab	0	3 (0,8)	3 (0,4)	0	0	0	0	3 (0,7)	3 (0,3)

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

JAVELIN Renal 101 (FAS)	Günstiges/intermediäres Risikoprofil			Ungünstiges Risikoprofil			Gesamtpopulation		
	Avelumab + Axitinib (N=365)	Sunitinib (N=372)	Gesamt (N=737)	Avelumab + Axitinib (N=72)	Sunitinib (N=71)	Gesamt (N=143)	Avelumab + Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)	Gesamt (N=886)
- BMS 986016	0	2 (0,5)	2 (0,3)	0	0	0	0	2 (0,5)	2 (0,2)
- Gemcitabine	0	1 (0,3)	1 (0,1)	0	1 (1,4)	1 (0,7)	0	2 (0,5)	2 (0,2)
- Tegafur/Gimeracil/Oteracil	0	1 (0,3)	1 (0,1)	1 (1,4)	0	1 (0,7)	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)
- Interferon	0	1 (0,3)	1 (0,1)	0	1 (1,4)	1 (0,7)	0	2 (0,5)	2 (0,2)
- Tivozanib	1 (0,3)	0	1 (0,1)	0	1 (1,4)	1 (0,7)	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)
- Arzneimittel, nicht spezifiziert	1 (0,3)	0	1 (0,1)	0	0	0	1 (0,2)	0	1 (0,1)
- Ibrutinib	0	1 (0,3)	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,2)	1 (0,1)
- Lefitolimod	0	1 (0,3)	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,2)	1 (0,1)
- Sitravatinib	0	1 (0,3)	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,2)	1 (0,1)
- Spatalizumab	0	1 (0,3)	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,2)	1 (0,1)
- Temsirolimus	1 (0,3)	0	1 (0,1)	0	0	0	1 (0,2)	0	1 (0,1)
- X4P-001	0	1 (0,3)	1 (0,1)	0	0	0	0	1 (0,2)	1 (0,1)
- Zoledronsäure	0	0	0	0	0	0	1 (0,2)	0	1 (0,1)
- Andere Heilmittel	1 (0,3)	0	1 (0,1)	0	0	0	1 (0,2)	0	1 (0,1)

Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019

FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

**Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil**

In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil betrug die mediane Beobachtungsdauer für die Erfassung des Gesamtüberlebens bis zum vorliegenden Datenschnitt 18,2 Monate im Interventionsarm und 17,6 Monate im Kontrollarm. Bis zum Datenschnitt verstarben 20% der Patienten im Interventionsarm und 23% der Patienten im Kontrollarm.

Im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein numerischer Überlebensvorteil für die Patienten im Interventionsarm, der jedoch statistisch nicht signifikant war (HR [95%-KI]: 0,87 [0,63; 1,19];  $p=0,3777$ ). Dieses Ergebnis wird durch die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Das mediane Gesamtüberleben wurde weder im Interventionsarm noch im Kontrollarm erreicht. Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Interventionsarm und im Kontrollarm betrug nach einem Jahr 90% gegenüber 88% und nach zwei Jahren 74% gegenüber 71%.

Während des Long-Term-Follow-up wurde bei 31% der Patienten im Interventionsarm und 52% der Patienten im Kontrollarm eine Folgetherapie initiiert. Die häufigsten Folgetherapien waren Nivolumab (7% im Interventionsarm versus 35% im Kontrollarm) und Cabozantinib (15% im Interventionsarm versus 10% im Kontrollarm).

**Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil**

In der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil betrug die mediane Beobachtungsdauer für die Erfassung des Gesamtüberlebens bis zum vorliegenden Datenschnitt 14,8 Monate im Interventionsarm und 9,5 Monate im Kontrollarm. Aufgrund der höheren Mortalität in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil liegen für diese Teilpopulation bereits belastbare Daten zum Gesamtüberleben vor. Bis zum Datenschnitt verstarben 46% der Patienten im Interventionsarm und 63% der Patienten im Kontrollarm.

Im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten im Interventionsarm; das Mortalitätsrisiko bei diesen Patienten war nur halb so hoch wie im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,50 [0,31; 0,81];  $p=0,0045$ ). Dieses Ergebnis wird durch die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Die mediane Überlebensdauer lag im Interventionsarm bei 21,2 Monaten und im Kontrollarm bei 11,0 Monaten. Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Interventionsarm und im Kontrollarm betrug nach einem Jahr 64% gegenüber 48% und nach zwei Jahren 42% gegenüber 22%.

Während des Long-Term-Follow-up wurde bei 33% der Patienten im Interventionsarm und 48% der Patienten im Kontrollarm eine Folgetherapie initiiert. Die häufigsten Folgetherapien waren Nivolumab (4% im Interventionsarm versus 25% im Kontrollarm) und Cabozantinib (17% im Interventionsarm versus 11% im Kontrollarm).

## Gesamtpopulation

In der Gesamtpopulation betrug die mediane Beobachtungsdauer für die Erfassung des Gesamtüberlebens bis zum vorliegenden Datenschnitt 17,6 Monate im Interventionsarm und 16,3 Monate im Kontrollarm. Insgesamt verstarben bis zum Datenschnitt 25% der Patienten im Interventionsarm und 29% der Patienten im Kontrollarm.

Im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein numerischer Überlebensvorteil für die Patienten im Interventionsarm, der jedoch statistisch nicht signifikant ist (HR [95%-KI]: 0,80 [0,62; 1,03];  $p=0,0784$ ). Dieses Ergebnis wird durch die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Das mediane Gesamtüberleben wurde weder im Interventionsarm noch im Kontrollarm erreicht. Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Interventionsarm und im Kontrollarm betrug nach einem Jahr 86% gegenüber 82% und nach zwei Jahren 69% gegenüber 64%.

Während des Long-Term-Follow-up wurde bei 31% der Patienten im Interventionsarm und 51% der Patienten im Kontrollarm eine Folgetherapie initiiert. Die häufigsten Folgetherapien waren Nivolumab (6% im Interventionsarm versus 34% im Kontrollarm) und Cabozantinib (15% im Interventionsarm versus 10% im Kontrollarm).

*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.*

Da im vorliegenden Dossier nur eine einzige Studie für die Nutzenbewertung herangezogen wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert.

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist grundsätzlich von einer hohen Relevanz für den Versorgungskontext in Deutschland auszugehen.

#### 4.3.1.3.1.2 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 4-25: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
JAVELIN Renal 101	<p>Das PFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer PD oder bis zum Tod (ungeachtet der Todesursache), je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.</p> <p>Die Feststellung von Progression erfolgt gemäß RECIST Version 1.1. Entsprechende radiologische Untersuchungen werden zu Studienbeginn (Screening) sowie während der Studie bis zu einer durch den BICR bestätigten PD alle 6 Wochen (während der ersten 18 Monate der Studie) bzw. alle 12 Wochen (nach den ersten 18 Monaten der Studie) und zusätzlich bei Verdacht auf eine PD oder bei klinischer Notwendigkeit vorgenommen.</p> <p>Patienten ohne ein Ereignis, sowie Patienten, die vor einem Ereignis eine Folgetherapie begonnen haben oder die vor einem Ereignis <math>\geq 2</math> Tumorkontrolluntersuchungen verpasst haben, werden ab dem Zeitpunkt ihrer letzten adäquaten Tumorkontrolluntersuchung davor zensiert<sup>a</sup>. Patienten ohne eine adäquate Baseline-Tumorkontrolluntersuchung oder ohne adäquate Folgeuntersuchung werden ab Randomisierung zensiert<sup>a</sup>. Ausgenommen hiervon sind Patienten, die vor dem Zeitpunkt der zweiten geplanten Tumorkontrolluntersuchung verstorben sind (d. h. <math>\leq 12</math> Wochen nach Randomisierung); bei diesen Patienten wird der Tod als Ereignis gezählt.</p> <p style="text-align: center;"><math display="block">\text{PFS in Monaten} = [(\text{Datum des Ereignisses oder der Zensierung}) - (\text{Datum der Randomisierung} + 1)] / 30,4375</math></p> <p>Die Auswertung des PFS erfolgt im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse basierend auf dem FAS und unter Verwendung der BICR-Bewertung. Der Behandlungseffekt wird als HR inkl. 95%-KI anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet und mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests geprüft. Berücksichtigt werden dabei die Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS und Region gemäß den im IRT-System erfassten Daten. Ergänzend werden Kaplan-Meier-Analysen dargestellt.<sup>b</sup></p> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendung der Stratifizierungsfaktoren gemäß den Angaben im CRF (anstelle der Angaben im IRT)</li> <li>• Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und nicht stratifizierten Log-Rank-Tests</li> <li>• Betrachtung der Prüfarztbewertung anstelle der BICR-Bewertung</li> <li>• Betrachtung der Per-Protocol-Population anstelle des FAS</li> <li>• Verwendung alternativer Zensierungsregeln: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Nichtberücksichtigung des Beginns einer Folgetherapie als Zensierungsgrund</li> <li>– Berücksichtigung aller PD und Todesfälle als Ereignis, unabhängig vom Zeitpunkt, wann das jeweilige Ereignis auftrat und ob davor Tumorkontrolluntersuchungen verpasst wurden oder eine Folgetherapie begonnen wurde</li> <li>– Berücksichtigung aller Todesfälle als Ereignis, unabhängig vom Zeitpunkt, wann der jeweilige Todesfall auftrat und ob davor Tumorkontrolluntersuchungen verpasst wurden oder eine Folgetherapie begonnen wurde</li> </ul> </li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="355 277 587 311"><u>Supportive Analysen</u></p> <ul data-bbox="355 331 810 365" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="355 331 810 365">• Analyse der objektiven Ansprechrates:</li> </ul> <p data-bbox="403 376 1394 465">Die objektive Ansprechrates bezeichnet den Anteil der Patienten, die während der Studie ein bestes Ansprechen von PR oder CR erreichen, wobei ausschließlich Tumorkontrolluntersuchungen vor dem Beginn einer möglichen Folgetherapie berücksichtigt werden:</p> <ul data-bbox="451 472 1394 656" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="451 472 1394 533">– CR: Feststellung eines CR bei mindestens 2 Untersuchungen im Abstand von <math>\geq 4</math> Wochen und vor der ersten Dokumentation einer PD</li> <li data-bbox="451 539 1394 656">– PR: Feststellung eines PR oder besseren Tumoransprechens bei mindestens 2 Untersuchungen im Abstand von <math>\geq 4</math> Wochen (PR gefolgt von PR oder PR gefolgt von CR) und vor der ersten Dokumentation einer PD, sofern das beste Gesamtansprechen nicht als CR klassifiziert werden kann</li> </ul> <p data-bbox="403 663 1394 869">Die Auswertung erfolgt basierend auf dem FAS und unter Verwendung der BICR-Bewertungen. Der Behandlungseffekt wird mittels stratifiziertem OR inkl. 95%-KI zwischen den Behandlungsgruppen verglichen und unter Verwendung eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests geprüft. Berücksichtigt werden dabei die Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS und Region gemäß den im IRT-System erfassten Daten. Ergänzend werden das Relative Risiko und die Risikodifferenz jeweils inkl. 95%-KI dargestellt; letztere werden mittels Wald-Approximation geschätzt.</p> <ul data-bbox="355 891 608 925" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="355 891 608 925">• Analyse des PFS2:</li> </ul> <p data-bbox="403 936 1394 996">Das PFS2 ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul data-bbox="451 1003 1394 1155" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="451 1003 1394 1064">– PD unter der Folgetherapie, sofern eine erste PD bereits vor Beginn der Folgetherapie erfolgt ist</li> <li data-bbox="451 1070 1394 1131">– Abbruch der Folgetherapie, sofern eine erste PD bereits vor Beginn der Folgetherapie erfolgt ist</li> <li data-bbox="451 1137 544 1155">– Tod</li> </ul> <p data-bbox="403 1162 1394 1518">Patienten, die keine erste PD aufweisen und die nicht verstorben sind, werden zum Zeitpunkt ihrer letzten Tumorkontrolluntersuchung, bei der das Tumoransprechen bestimmt werden kann und noch keine Folgetherapie initiiert worden ist, zensiert. Patienten, bei denen zwar eine erste PD aufgetreten ist, die aber keine Folgetherapie initiiert haben, und die nicht verstorben sind, werden zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontakts zensiert. Patienten, bei denen die erste PD erst aufgetreten ist, nachdem sie die Folgetherapie bereits initiiert haben und die nicht verstorben sind, werden ab dem Startdatum der Folgetherapie zensiert. Patienten, die eine erste PD aufweisen und im Anschluss eine Folgetherapie initiiert haben, bei denen aber unter der Folgetherapie keine weitere PD aufgetreten ist, die die Folgetherapie nicht abgebrochen haben und die nicht verstorben sind, werden, sofern zutreffend, zum Zeitpunkt des Entzugs der Einwilligungserklärung oder andernfalls zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontakts zensiert.</p> <p data-bbox="451 1570 1394 1630" style="text-align: center;"><math display="block">\text{PFS2 in Monaten} = [(\text{Datum des Ereignisses oder der Zensierung}) - (\text{Datum der Randomisierung} + 1)] / 30,4375</math></p> <p data-bbox="403 1664 1394 1724">Die Auswertung des PFS2 erfolgt im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse analog zur Analyse des PFS.</p>
	<p data-bbox="193 1753 1394 1865">a: Adäquate Tumorkontrolluntersuchungen bezeichnet (i) Baseline-Untersuchungen innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung ohne fehlende Bewertung von Läsionen und (ii) Folgeuntersuchungen, bei denen das Tumoransprechen bestimmt werden konnte (d. h. keine Zeitpunkte, bei denen das Tumoransprechen als „Nicht bewertbar“ [Not Evaluable] klassifiziert wurde).</p> <p data-bbox="193 1872 1394 1948">b: Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgt die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation ebenso wie die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven für die Analyse des Progressionsfreien Überlebens basierend auf der Prüfartzbewertung, für die Analyse des Progressionsfreien Überlebens basierend auf der Per-Protocol-Population, für die</p>

Studie	Operationalisierung
	weiteren Sensitivitätsanalysen des Progressionsfreien Überlebens mit alternativen Zensierungsregeln sowie für die Analyse des Progressionsfreien Überlebens unter der Folgetherapie ausschließlich in Anhang 4-H. BICR: Blinded Independent Central Review; CR: Komplettes Ansprechen; CRF: Case Report Form; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PD: Progression; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie; PR: Teilweises Ansprechen; 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 4-26: 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
JAVELIN Renal 101	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Operationalisierung des vorliegenden Endpunkts bildet durch die Verwendung von RECIST Version 1.1 die international anerkannten Standardkriterien zur Bewertung des Ansprechens und von Progressionen bei soliden Tumoren ab. Die Bewertung anhand dieser Kriterien erfolgt in der Studie JAVELIN Renal 101 zentral durch eine unabhängige Prüfung der relevanten Befunde, wobei eine Verblindung der Endpunkterhebenden sichergestellt wird.

Durch die primäre Verwendung des alle randomisierten Patienten umfassenden Full Analysis Set für die Analyse ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial für das durch BICR bewertete PFS wird als niedrig eingestuft.



*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 4-27: Beobachtungsdauer für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Renal 101 (FAS)	Günstiges/intermediäres Risikoprofil			Ungünstiges Risikoprofil			Gesamtpopulation		
	Avelumab + Axitinib (N=365)	Sunitinib (N=372)	Gesamt (N=737)	Avelumab + Axitinib (N=72)	Sunitinib (N=71)	Gesamt (N=143)	Avelumab + Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)	Gesamt (N=886)
<b>Beobachtungsdauer für Progressionsfreies Überleben<sup>a</sup> (Monate)</b>									
n (fehlende Angabe)	365 (0)	372 (0)	737 (0)	72 (0)	71 (0)	143 (0)	442 (0)	444 (0)	886 (0)
Mittel (Std)	10,90 (7,600)	8,39 (6,830)	7,38 (5,135)	7,18 (6,824)	4,06 (3,643)	5,63 (5,681)	10,25 (7,605)	7,69 (6,613)	8,96 (7,236)
Median	11,07	6,85	6,93	5,44	2,79	2,89	8,61	5,59	6,93
Min; Max	0,0; 29,0	0,0; 26,9	0,0; 21,2	0,0; 31,8	0,0; 18,0	0,0; 31,8	0,0; 31,8	0,0; 26,9	0,0; 31,8
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Dauer von der Randomisierung bis zum letzten berücksichtigten Erhebungszeitpunkt des Progressionsfreien Überlebens während der Studie</p> <p>FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Std: Standardabweichung.</p>									

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Progressionsfreies Überleben (BICR)</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	182/365 (49,9)	15,2 [12,4; 20,6]	201/372 (54,0)	11,0 [8,3; 12,5]	0,72 [0,59; 0,88]; p=0,0016
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	45/72 (62,5)	6,0 [3,0; 9,0]	56/71 (78,9)	2,9 [2,7; 5,6]	0,54 [0,36; 0,84]; p=0,0049
Gesamtpopulation (FAS)	229/442 (51,8)	13,3 [11,1; 15,3]	258/444 (58,1)	8,0 [6,7; 9,8]	0,69 [0,57; 0,83]; p<0,0001
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Cox-Regressionsmodell/Log-Rank-Test stratifiziert unter Verwendung der Angaben aus dem IRT-System</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p>					

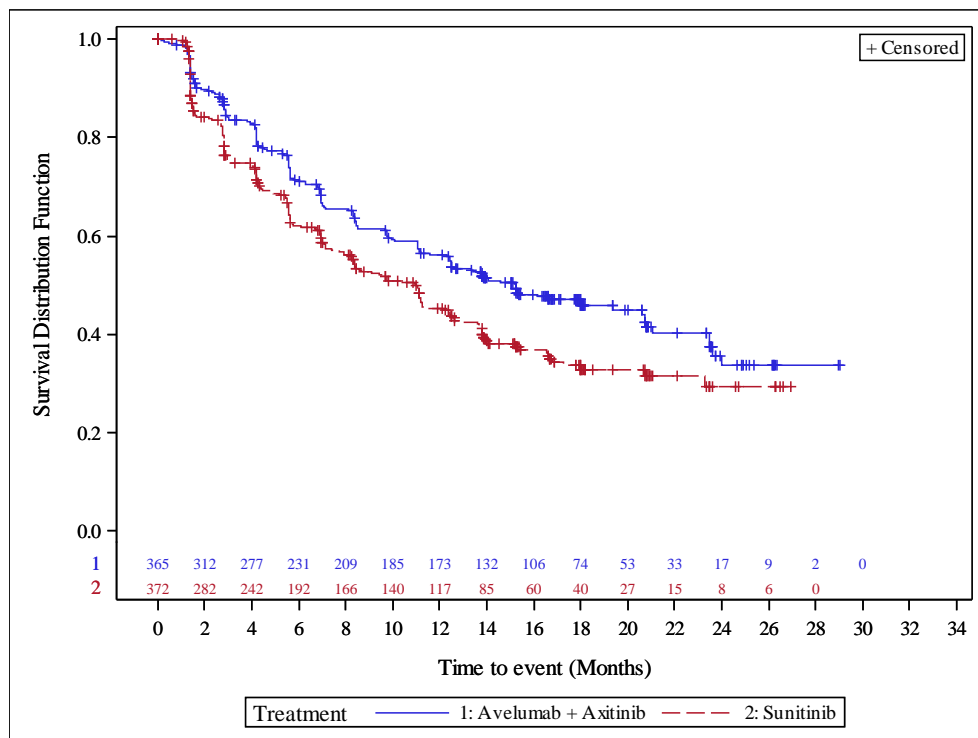


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

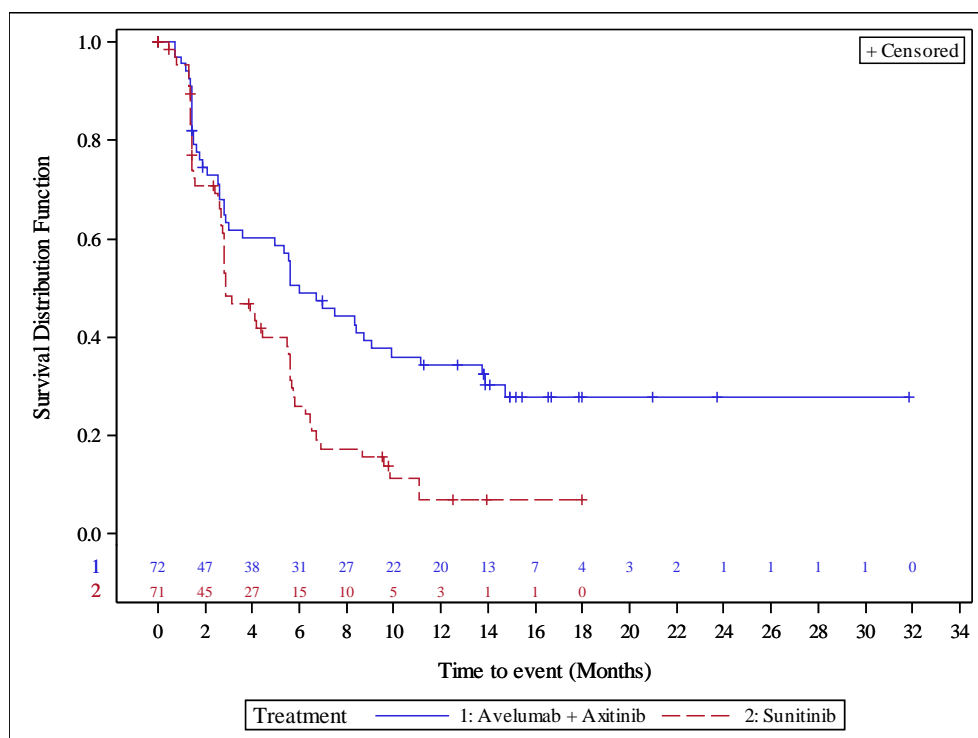


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalysen)

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Progressionsfreies Überleben (BICR) – Stratifizierung nach CRF</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	182/365 (49,9)	15,2 [12,4; 20,6]	201/372 (54,0)	11,0 [8,3; 12,5]	0,72 [0,59; 0,89]; p=0,0017
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	45/72 (62,5)	6,0 [3,0; 9,0]	56/71 (78,9)	2,9 [2,7; 5,6]	0,53 [0,34; 0,82]; p=0,0035
Gesamtpopulation (FAS)	229/442 (51,8)	13,3 [11,1; 15,3]	258/444 (58,1)	8,0 [6,7; 9,8]	0,69 [0,57; 0,82]; p<0,0001
<b>Progressionsfreies Überleben (BICR) – nicht stratifizierte Analyse</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	182/365 (49,9)	15,2 [12,4; 20,6]	201/372 (54,0)	11,0 [8,3; 12,5]	0,73 [0,60; 0,90]; p=0,0025
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	45/72 (62,5)	6,0 [3,0; 9,0]	56/71 (78,9)	2,9 [2,7; 5,6]	0,51 [0,34; 0,77]; p=0,0012
Gesamtpopulation (FAS)	229/442 (51,8)	13,3 [11,1; 15,3]	258/444 (58,1)	8,0 [6,7; 9,8]	0,70 [0,58; 0,84]; p<0,0001
<b>Progressionsfreies Überleben – Prüfarztbewertung<sup>a</sup></b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	194/365 (53,2)	15,2 [12,5; 18,0]	227/372 (61,0)	9,7 [8,5; 11,2]	0,65 [0,54; 0,80]; p<0,0001
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	41/72 (56,9)	8,7 [5,6; 11,1]	56/71 (78,9)	4,2 [2,8; 5,5]	0,47 [0,31; 0,73]; p=0,0006
Gesamtpopulation (FAS)	238/442 (53,8)	13,8 [11,1; 16,6]	284/444 (64,0)	8,5 [8,2; 9,7]	0,63 [0,53; 0,75]; p<0,0001

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

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Progressionsfreies Überleben (BICR) – Per-Protocol-Population<sup>a</sup></b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Per Protocol)	177/341 (51,9)	15,2 [12,4; 20,7]	195/342 (57,0)	10,4 [8,0; 12,5]	0,71 [0,58; 0,87]; p=0,0011
Ungünstiges Risikoprofil (Per Protocol)	41/63 (65,1)	6,0 [3,6; 9,9]	55/66 (83,3)	2,9 [2,8; 5,6]	0,54 [0,35; 0,86]; p=0,0077
Gesamtpopulation (Per Protocol)	220/407 (54,1)	13,8 [11,1; 16,1]	251/409 (61,4)	7,8 [6,5; 9,6]	0,67 [0,56; 0,81]; p<0,0001
<b>Progressionsfreies Überleben (BICR) – ohne Berücksichtigung von Folgetherapien als Zensierungsgrund<sup>a</sup></b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	193/365 (52,9)	14,6 [11,6; 19,4]	218/372 (58,6)	10,9 [8,3; 12,5]	0,72 [0,59; 0,88]; p=0,0012
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	46/72 (63,9)	5,6 [3,0; 9,0]	57/71 (80,3)	2,9 [2,8; 5,6]	0,58 [0,38; 0,88]; p=0,0106
Gesamtpopulation (FAS)	241/442 (54,5)	12,5 [10,9; 15,2]	276/444 (62,2)	8,3 [6,7; 10,0]	0,70 [0,59; 0,83]; p<0,0001
<b>Progressionsfreies Überleben (BICR) – Berücksichtigung aller Progressionen und Todesfälle als Ereignis<sup>a</sup></b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	204/365 (55,9)	13,4 [11,1; 16,8]	239/372 (64,2)	9,5 [8,0; 11,2]	0,71 [0,58; 0,85]; p=0,0003
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	49/72 (68,1)	5,6 [3,0; 8,7]	61/71 (85,9)	3,1 [2,8; 5,6]	0,59 [0,40; 0,89]; p=0,0105
Gesamtpopulation (FAS)	255/442 (57,7)	12,4 [9,9; 14,1]	301/444 (67,8)	8,0 [6,6; 9,2]	0,69 [0,58; 0,81]; p<0,0001

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

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Progressionsfreies Überleben (BICR) – Berücksichtigung aller Todesfälle als Ereignis<sup>a</sup></b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	196/365 (53,7)	14,1 [11,6; 18,0]	214/372 (57,5)	10,0 [8,2; 11,5]	0,73 [0,60; 0,89]; p=0,0017
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	49/72 (68,1)	6,0 [3,6; 9,0]	59/71 (83,1)	3,1 [2,8; 5,6]	0,57 [0,38; 0,85]; p=0,0061
Gesamtpopulation (FAS)	247/442 (55,9)	12,5 [11,0; 15,2]	274/444 (61,7)	8,0 [6,7; 9,7]	0,70 [0,59; 0,83]; p<0,0001
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Cox-Regressionsmodell/Log-Rank-Test stratifiziert unter Verwendung der Angaben aus dem IRT-System</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; CRF: Case Report Form; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p>					

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Objektive Ansprechraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse)

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib	Sunitinib	RR [95%-KI] RD [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)		
<b>Gesamtansprechraten</b>				
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	207/365 (56,7)	112/372 (30,1)	1,88 [1,58; 2,25] 0,27 [0,20; 0,34]	3,06 [2,22; 4,17] p<0,0001
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	23/72 (31,9)	9/71 (12,7)	2,52 [1,25; 5,06] 0,19 [0,06; 0,33]	3,48 [1,32; 9,09] p=0,0049
Gesamtpopulation (FAS)	232/442 (52,5)	121/444 (27,3)	1,93 [1,62; 2,30] 0,25 [0,19; 0,31]	3,00 [2,23; 4,00] p<0,0001
<i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i> a: OR/Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert unter Verwendung der Angaben aus dem IRT-System FAS: Full Analysis Set; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.				



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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (supportive Analyse)

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>PFS unter der Folgetherapie</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	97/365 (26,6)	NE [NE; NE]	142/372 (38,2)	23,8 [18,6; 28,6]	0,57 [0,44; 0,74]; p<0,0001
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	34/72 (47,2)	19,9 [10,7; NE]	50/71 (70,4)	7,4 [6,0; 10,4]	0,43 [0,27; 0,69]; p=0,0004
Gesamtpopulation (FAS)	133/442 (30,1)	NE [26,3; NE]	192/444 (43,2)	19,4 [16,9; 23,8]	0,55 [0,44; 0,69]; p<0,0001
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Cox-Regressionsmodell/Log-Rank-Test stratifiziert unter Verwendung der Angaben aus dem IRT-System</p> <p>FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p>					

## **Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil**

### ***Progressionsfreies Überleben***

In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil betrug die mediane Beobachtungsdauer, die der Analyse des Progressionsfreien Überlebens zugrunde liegt, im Interventionsarm 11,1 Monate und im Kontrollarm 6,9 Monate.

Im Interventionsarm zeigten 50% der Patienten eine Progression oder verstarben, im Kontrollarm 54% der Patienten. Im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Patienten im Interventionsarm; das Risiko für die betrachteten Ereignisse war bei diesen Patienten 28% geringer als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,72 [0,59; 0,88];  $p=0,0016$ ). Dieses Ergebnis wird durch die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens lag bei 15,2 Monaten im Interventionsarm gegenüber 11,0 Monaten im Kontrollarm.

### ***Objektives Ansprechen***

Im Interventionsarm war die objektive Ansprechrates mit 57% statistisch signifikant höher als im Kontrollarm mit 30% (OR [95%-KI]: 3,06 [2,22; 4,17];  $p<0,0001$ ).

### ***Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie***

Im Interventionsarm wiesen 27% der Patienten ein Versagen der Folgetherapie auf (d. h. eine Progression unter der Folgetherapie oder einen Abbruch der Folgetherapie) oder verstarben, im Kontrollarm 38%. Im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Patienten im Interventionsarm; das Risiko für die betrachteten Ereignisse war bei diesen Patienten 43% geringer als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,57 [0,44; 0,74];  $p<0,0001$ ). Im Interventionsarm wurde der Median des progressionsfreien Überlebens unter der Folgetherapie nicht erreicht; im Kontrollarm lag die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens unter der Folgetherapie bei 23,8 Monaten (gemessen ab der Randomisierung in der Studie JAVELIN Renal 101).

## **Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil**

### ***Progressionsfreies Überleben***

In der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil betrug die mediane Beobachtungsdauer, die der Analyse des Progressionsfreien Überlebens zugrunde liegt, im Interventionsarm 5,4 Monate und im Kontrollarm 2,8 Monate.

Im Interventionsarm zeigten 63% der Patienten eine Progression oder verstarben, im Kontrollarm 79% der Patienten. Im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Patienten im Interventionsarm; das Risiko für die betrachteten Ereignisse war bei diesen Patienten 46% geringer als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,54 [0,36; 0,84];  $p=0,0049$ ). Dieses Ergebnis wird durch die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens lag bei 6,0 Monaten im Interventionsarm gegenüber 2,9 Monaten im Kontrollarm.

### ***Objektives Ansprechen***

Im Interventionsarm war die objektive Ansprechrates mit 32% statistisch signifikant höher als im Kontrollarm mit 13% (OR [95%-KI]: 3,48 [1,32; 9,09]; p=0,0049).

### ***Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie***

Im Interventionsarm wiesen 47% der Patienten ein Versagen der Folgetherapie auf (d. h. eine Progression unter der Folgetherapie oder einen Abbruch der Folgetherapie) oder verstarben, im Kontrollarm 70% der Patienten. Im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Patienten im Interventionsarm; das Risiko für die betrachteten Ereignisse war bei diesen Patienten 57% geringer als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,43 [0,27; 0,69]; p=0,0004). Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens unter der Folgetherapie lag bei 19,9 Monaten im Interventionsarm gegenüber 7,4 Monaten im Kontrollarm (jeweils gemessen ab der Randomisierung in der Studie JAVELIN Renal 101).

## **Gesamtpopulation**

### ***Progressionsfreies Überleben***

In der Gesamtpopulation der Studie JAVELIN Renal 101 betrug die mediane Beobachtungsdauer, die der Analyse des Progressionsfreien Überlebens zugrunde liegt, im Interventionsarm 8,6 Monate und im Kontrollarm 5,6 Monate.

Im Interventionsarm zeigten 52% der Patienten eine Progression oder verstarben, im Kontrollarm 58% der Patienten. Im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Patienten im Interventionsarm; das Risiko für die betrachteten Ereignisse war bei diesen Patienten 31% geringer als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,69 [0,57; 0,83]; p<0,0001). Dieses Ergebnis wird auch durch die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens lag bei 13,3 Monaten im Interventionsarm gegenüber 8,0 Monaten im Kontrollarm.

### ***Objektives Ansprechen***

Im Interventionsarm war die objektive Ansprechrates mit 52% statistisch signifikant höher als im Kontrollarm mit 27% (OR [95%-KI]: 3,00 [2,23; 4,00]; p<0,0001).

### ***Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie***

Im Interventionsarm wiesen 30% der Patienten ein Versagen der Folgetherapie auf (d. h. eine Progression unter der Folgetherapie oder einen Abbruch der Folgetherapie) oder verstarben, im Kontrollarm 43% der Patienten. Im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Patienten im Interventionsarm; das Risiko für die betrachteten Ereignisse war bei diesen Patienten 45% geringer als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,55 [0,44; 0,69]; p<0,0001). Im Interventionsarm wurde der Median des progressionsfreien

Überlebens unter der Folgetherapie nicht erreicht; im Kontrollarm lag die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens unter der Folgetherapie bei 19,4 Monaten (gemessen ab der Randomisierung in der Studie JAVELIN Renal 101).

*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.*

Da im vorliegenden Dossier nur eine einzige Studie für die Nutzenbewertung herangezogen wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert.

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert.

Bei der Versorgung der Patienten in Deutschland spielen das Ansprechen sowie das Auftreten von Progressionen eine wichtige Rolle für weitere Therapieentscheidungen und stellen somit wichtige Kriterien für Patienten und Behandelnde dar. Die Bewertung anhand bildgebender Verfahren entspricht der klinischen Praxis in Deutschland. Die Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben sind somit relevant für den deutschen Versorgungskontext.

**4.3.1.3.1.3 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 4-32: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
JAVELIN Renal 101	<p>Die Erhebung der EQ-5D VAS erfolgt in jedem Zyklus, d. h. alle 6 Wochen, jeweils am ersten Zyklustag vor allen anderen Studienmaßnahmen. Nach einem Behandlungsabbruch werden die Erhebungen jeweils auf denselben Tag wie die weiteren Tumorkontrolluntersuchungen gelegt. Die Analyse der EQ-5D VAS erfolgt basierend auf dem FAS unter Verwendung eines MMRM mit zufälligen Koeffizienten unter Berücksichtigung der gesamten Behandlungsphase. Als Kovariate umfasst das Modell die Baseline-Werte EQ-5D VAS sowie „Behandlung“, „Zeit“ (Anzahl der Tage von Studienbeginn bis zum Erhebungszeitpunkt als stetige Variable) sowie den Interaktionsterm „Zeit*Behandlung“; die Regressionskonstante (Intercept) sowie die „Zeit“ werden als zufällige Effekte betrachtet. Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen wird basierend auf dem Behandlungseffekt unter Verwendung des Wald-Tests geprüft. Als maßgeblicher Effektschätzer wird Hedges' g herangezogen, berechnet basierend auf dem Least-Squares-Mean-Schätzer des Behandlungseffekts.</p> <p><u>Supportive Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung: Betrachtet wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um (i) eine MID von 10 Punkten und um (ii) eine MID von 7 Punkten. Patienten ohne vorheriges Ereignis werden ab dem letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt während der Behandlungsphase zensiert. Der Behandlungseffekt wird jeweils als HR inkl. 95%-KI anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet und mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests geprüft. Berücksichtigt werden dabei die Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS und Region gemäß den im IRT-System erfassten Daten. Ergänzend werden Kaplan-Meier-Analysen dargestellt.<sup>a</sup></li> <li>• Deskriptive Verlaufsdarstellung: Um den zeitlichen Verlauf des Gesundheitszustands während der Studie deskriptiv abzubilden, wird die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert anhand ihres Mittelwerts pro Erhebungszeitpunkt grafisch dargestellt.<sup>b</sup></li> <li>• Betrachtung der Rücklaufquoten und der Compliance-Rate: Die „Rücklaufquote“ pro Erhebungszeitpunkt ist definiert als der Anteil der Patienten, für die die EQ-5D VAS verfügbar ist, bezogen auf (i) die Gesamtzahl der Patienten im Behandlungsarm in der jeweiligen Patientenpopulation und (ii) die Anzahl der erwarteten Patienten im Behandlungsarm, bei denen die EQ-5D VAS zu dem Erhebungszeitpunkt verfügbar sein sollte (d. h. Patienten, die die entsprechende Visite in der Studie erreicht haben). Ergänzend wird die „Compliance-Rate“ während der Behandlungsphase betrachtet; diese stellt ein zusammenfassendes Maß des Rücklaufs über die entsprechenden Erhebungszeitpunkte hinweg dar. Sie ist definiert als der Anteil der Erhebungszeitpunkte, bei denen die EQ-5D VAS für einen Patienten verfügbar ist, bezogen auf die Anzahl der erwarteten Erhebungszeitpunkte, bei denen die EQ-5D VAS des Patienten verfügbar sein sollte (also Erhebungszeitpunkte bei Visiten, die der Patient in der Studie erreicht hat). Die Compliance-Rate wird anhand deskriptiver Statistiken ausgewertet.</li> </ul>
<p>a: Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgt die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven in Anhang 4-H. b: Für die Gesamtpopulation erfolgt die grafische Darstellung der Mittelwerte pro Erhebungszeitpunkt in Anhang 4-H. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures.</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 4-33: 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
JAVELIN Renal 101	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die EQ-5D VAS stellt eine Selbsteinschätzung des Gesundheitszustands der Patienten dar. Aufgrund des offenen Studiendesigns erfolgt diese Einschätzung unverblindet.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Erhebung während der Behandlungsphase jeweils zu Beginn jedes sechswöchigen Zyklus und somit bei Patienten im Kontrollarm unmittelbar nach ihrer zweiwöchigen Pause der Sunitinib-Behandlung erfolgt. Aufgrund einer Verbesserung der therapiebedingten Symptomatik während der behandlungsfreien Zeit führen diese Erhebungszeitpunkte möglicherweise bei Patienten im Kontrollarm zu einer positiveren Bewertung des Gesundheitszustands. Dies wird durch eine vorhergehende Untersuchung mit demselben Sunitinib-Behandlungsschema gestützt. Hier zeigten sich für den FKSI-DRS, FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General), FKSI-15 und EQ-5D während der vierwöchigen Behandlungsphase schlechtere Werte als während der zweiwöchigen Behandlungspause; der entsprechende Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant [51]. Ein entsprechender Effekt konnte auch in der Nivolumab/Ipilimumab-Studie CheckMate 214 beobachtet werden [52]. Die Ergebnisse zur EQ-5D VAS sind deshalb potenziell zu Gunsten des Kontrollarms verzerrt.

Durch die Verwendung des alle randomisierten Patienten umfassenden Full Analysis Set für die Analyse ist das ITT-Prinzip grundsätzlich adäquat umgesetzt, wenngleich ein Teil der Patienten aufgrund fehlenden Rücklaufs im Rahmen der MMRM-Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte. Dieser Anteil liegt insgesamt jedoch unter 5%.

Aufgrund der Erhebung unmittelbar nach der Sunitinib-Behandlungspause sowie der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EQ-5D VAS als hoch eingestuft.

*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: Beobachtungsdauer für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Renal 101 (FAS)	Günstiges/intermediäres Risikoprofil			Ungünstiges Risikoprofil			Gesamtpopulation		
	Avelumab + Axitinib (N=365)	Sunitinib (N=372)	Gesamt (N=737)	Avelumab + Axitinib (N=72)	Sunitinib (N=71)	Gesamt (N=143)	Avelumab + Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)	Gesamt (N=886)
<b>Beobachtungsdauer für EQ-5D VAS (Monate)<sup>a</sup></b>									
n (fehlende Angabe)	359 (6)	365 (7)	724 (13)	71 (1)	69 (2)	140 (3)	433 (9)	435 (9)	868 (18)
Mittel (Std)	13,61 (7,737)	9,95 (7,456)	11,77 (7,809)	9,98 (7,711)	4,82 (5,212)	7,44 (7,066)	13,02 (7,818)	9,13 (7,380)	11,07 (7,843)
Median	14,03	8,41	12,45	9,72	2,86	5,57	13,83	7,06	10,96
Min; Max	0,0; 29,1	0,0; 26,7	0,0; 29,1	0,0; 31,8	0,0; 19,5	0,0; 31,8	0,0; 31,8	0,0; 26,7	0,0; 31,8
<i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i> a: Dauer von der Randomisierung bis zum letzten berücksichtigten Erhebungszeitpunkt der EQ-5D VAS während der Behandlungsphase EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Std: Standardabweichung.									



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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		Differenz <sup>c</sup>
	N	Baseline Mittel (Std) <sup>a</sup> Δ LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>	N	Baseline Mittel (Std) <sup>a</sup> Δ LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
<b>EQ-5D VAS (MMRM-Analyse)</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	327	78,6 (17,64) -0,40 [-1,58; 0,78]	317	76,3 (16,52) -0,40 [-1,66; 0,85]	0,00 [-1,72; 1,73]; p=0,9961 0,00 [-0,15; 0,15]; p=0,9961
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	61	67,1 (22,46) 6,93 [3,47; 10,39]	48	65,3 (18,25) 0,75 [-3,86; 5,37]	6,18 [0,42; 11,93]; p=0,0359 0,42 [0,04; 0,80]; p=0,0321
Gesamtpopulation (FAS)	391	76,8 (19,10) 0,58 [-0,54; 1,69]	366	74,9 (17,13) -0,32 [-1,54; 0,90]	0,90 [-0,75; 2,55]; p=0,2845 0,08 [-0,06; 0,22]; p=0,2840
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn</p> <p>b: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn während der Behandlungsphase (positive Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands)</p> <p>c: Mittels MMRM geschätzte adjustierte (standardisierte) Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen während der Behandlungsphase</p> <p>EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Std: Standardabweichung.</p>					

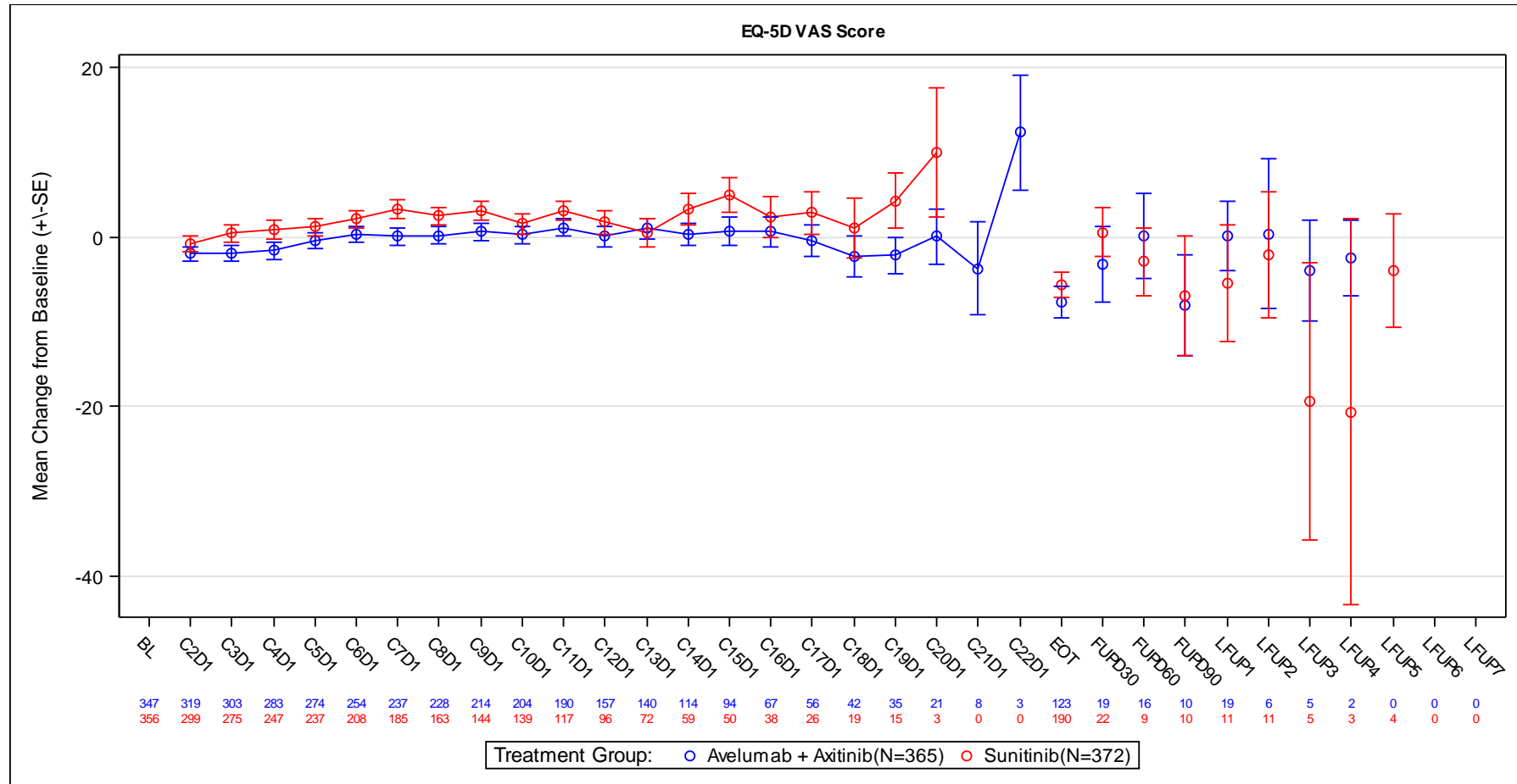


Abbildung 8: Verlaufsdarstellung für EQ-5D VAS in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung der EQ-5D VAS gegenüber Studienbeginn)

Hinweis: Positive Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands.

BL: Baseline; C: Zyklus; D: Tag; EOT: Behandlungsende; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; FUP: Short-Term-Follow-up; LFUP: Long-Term-Follow-up; SE: Standardfehler

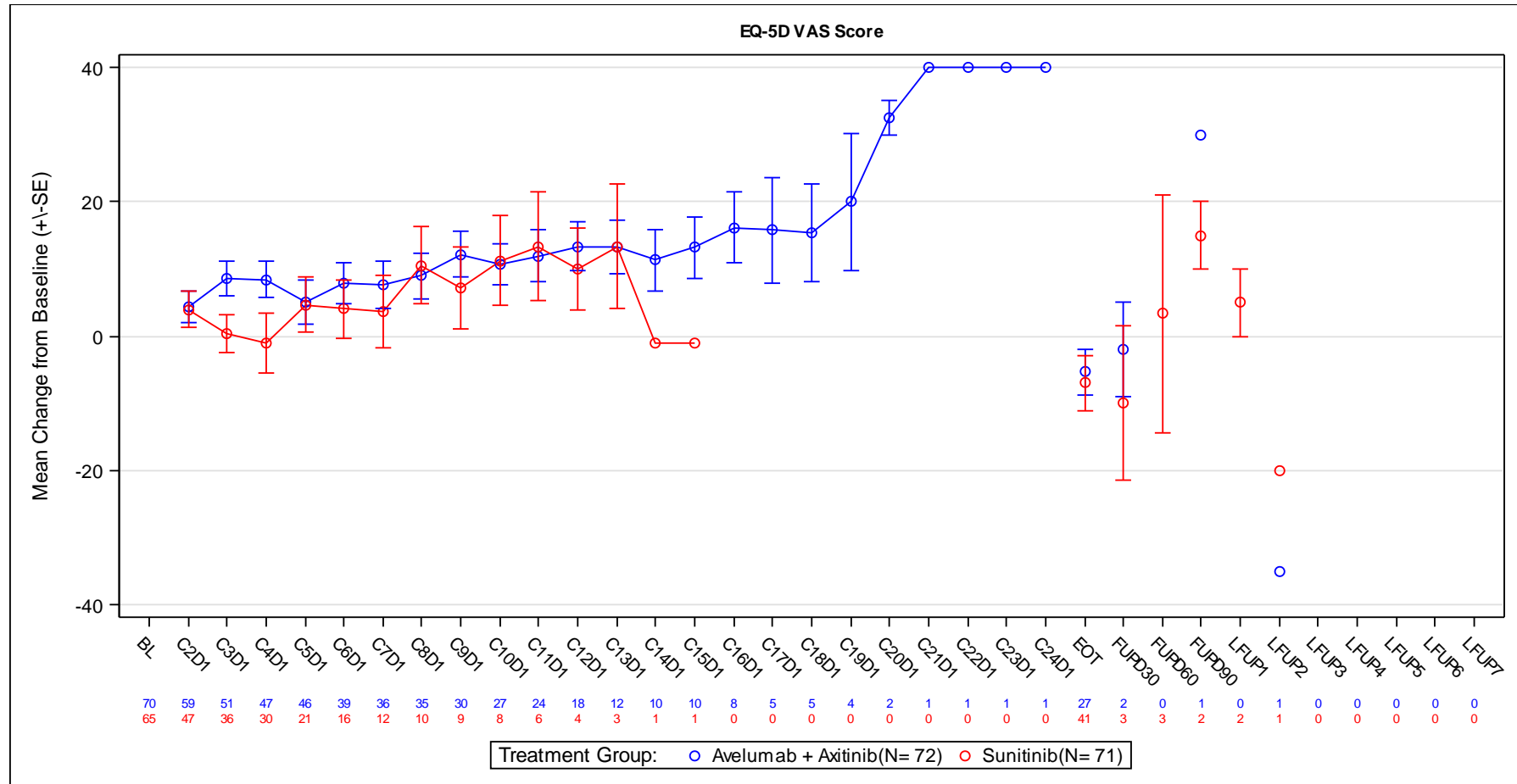


Abbildung 9: Verlaufsdarstellung für EQ-5D VAS in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung der EQ-5D VAS gegenüber Studienbeginn)

Hinweis: Positive Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands.

BL: Baseline; C: Zyklus; D: Tag; EOT: Behandlungsende; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; FUP: Short-Term-Follow-up; LFUP: Long-Term-Follow-up; SE: Standardfehler

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zur Verschlechterung)

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um eine MID von 7 Punkten</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	185/365 (50,7)	6,9 [4,5; 11,1]	168/372 (45,2)	7,0 [4,4; 9,8]	1,02 [0,82; 1,27]; p=0,8460
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	28/72 (38,9)	8,4 [5,6; NE]	25/71 (35,2)	3,4 [2,8; NE]	0,63 [0,35; 1,14]; p=0,1278
Gesamtpopulation (FAS)	214/442 (48,4)	6,9 [5,6; 11,1]	194/444 (43,7)	6,1 [4,3; 9,5]	0,96 [0,79; 1,17]; p=0,6974
<b>Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um eine MID von 10 Punkten</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	179/365 (49,0)	7,0 [5,6; 12,6]	162/372 (43,5)	8,3 [5,6; 13,9]	1,02 [0,82; 1,27]; p=0,8774
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	27/72 (37,5)	11,2 [5,7; NE]	25/71 (35,2)	3,4 [2,8; NE]	0,60 [0,33; 1,10]; p=0,0981
Gesamtpopulation (FAS)	207/442 (46,8)	7,1 [5,7; 14,0]	188/444 (42,3)	6,6 [4,4; 10,0]	0,95 [0,78; 1,17]; p=0,6452
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Cox-Regressionsmodell/Log-Rank-Test stratifiziert unter Verwendung der Angaben aus dem IRT-System</p> <p>EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p>					

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Rücklaufquote)

JAVELIN Renal 101	Zyklus	Avelumab + Axitinib		Sunitinib	
		Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)	Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)
<b>Rücklaufquote für die EQ-5D VAS</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	Baseline	347/365 (95,1)	347/362 (95,9)	356/372 (95,7)	356/372 (95,7)
	Zyklus 2	331/365 (90,7)	331/342 (96,8)	306/372 (82,3)	306/329 (93,0)
	Zyklus 3	312/365 (85,5)	312/331 (94,3)	282/372 (75,8)	282/300 (94,0)
	Zyklus 4	293/365 (80,3)	293/310 (94,5)	254/372 (68,3)	254/271 (93,7)
	Zyklus 5	285/365 (78,1)	285/297 (96,0)	244/372 (65,6)	244/251 (97,2)
	Zyklus 6	264/365 (72,3)	264/282 (93,6)	215/372 (57,8)	215/224 (96,0)
	Zyklus 7	244/365 (66,8)	244/260 (93,8)	190/372 (51,1)	190/197 (96,4)
	Zyklus 8	234/365 (64,1)	234/250 (93,6)	167/372 (44,9)	167/174 (96,0)
	Zyklus 9	222/365 (60,8)	222/234 (94,9)	147/372 (39,5)	147/156 (94,2)
	Zyklus 10	209/365 (57,3)	209/222 (94,1)	143/372 (38,4)	143/147 (97,3)
	Zyklus 11	197/365 (54,0)	197/203 (97,0)	119/372 (32,0)	119/125 (95,2)
	Zyklus 12	163/365 (44,7)	163/172 (94,8)	99/372 (26,6)	99/104 (95,2)
	Zyklus 13	145/365 (39,7)	145/149 (97,3)	75/372 (20,2)	75/78 (96,2)
	Zyklus 14	117/365 (32,1)	117/121 (96,7)	61/372 (16,4)	61/63 (96,8)
	Zyklus 15	98/365 (26,8)	98/100 (98,0)	51/372 (13,7)	51/52 (98,1)
	Zyklus 16	70/365 (19,2)	70/74 (94,6)	39/372 (10,5)	39/40 (97,5)

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

JAVELIN Renal 101	Zyklus	Avelumab + Axitinib		Sunitinib	
		Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)	Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)
	Zyklus 17	59/365 (16,2)	59/59 (100,0)	27/372 (7,3)	27/27 (100,0)
	Zyklus 18	45/365 (12,3)	45/46 (97,8)	20/372 (5,4)	20/20 (100,0)
	Zyklus 19	37/365 (10,1)	37/39 (94,9)	16/372 (4,3)	16/16 (100,0)
	Zyklus 20	21/365 (5,8)	21/21 (100,0)	4/372 (1,1)	4/4 (100,0)
	Zyklus 21	8/365 (2,2)	8/8 (100,0)	0/372 (0)	0/0
	Zyklus 22	3/365 (0,8)	3/3 (100,0)	0/372 (0)	0/0
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	Baseline	70/72 (97,2)	70/72 (97,2)	65/71 (91,5)	65/71 (91,5)
	Zyklus 2	60/72 (83,3)	60/63 (95,2)	51/71 (71,8)	51/54 (94,4)
	Zyklus 3	52/72 (72,2)	52/56 (92,9)	38/71 (53,5)	38/42 (90,5)
	Zyklus 4	48/72 (66,7)	48/53 (90,6)	31/71 (43,7)	31/33 (93,9)
	Zyklus 5	47/72 (65,3)	47/49 (95,9)	23/71 (32,4)	23/25 (92,0)
	Zyklus 6	40/72 (55,6)	40/42 (95,2)	17/71 (23,9)	17/18 (94,4)
	Zyklus 7	37/72 (51,4)	37/40 (92,5)	13/71 (18,3)	13/14 (92,9)
	Zyklus 8	36/72 (50,0)	36/36 (100,0)	11/71 (15,5)	11/12 (91,7)
	Zyklus 9	31/72 (43,1)	31/33 (93,9)	10/71 (14,1)	10/10 (100,0)
	Zyklus 10	28/72 (38,9)	28/29 (96,6)	9/71 (12,7)	9/9 (100,0)
	Zyklus 11	24/72 (33,3)	24/25 (96,0)	7/71 (9,9)	7/7 (100,0)
	Zyklus 12	18/72 (25,0)	18/19 (94,7)	5/71 (7,0)	5/5 (100,0)

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

JAVELIN Renal 101	Zyklus	Avelumab + Axitinib		Sunitinib	
		Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)	Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)
	Zyklus 13	12/72 (16,7)	12/13 (92,3)	4/71 (5,6)	4/4 (100,0)
	Zyklus 14	10/72 (13,9)	10/11 (90,9)	2/71 (2,8)	2/2 (100,0)
	Zyklus 15	10/72 (13,9)	10/10 (100,0)	1/71 (1,4)	1/1 (100,0)
	Zyklus 16	8/72 (11,1)	8/8 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 17	5/72 (6,9)	5/5 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 18	5/72 (6,9)	5/5 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 19	4/72 (5,6)	4/4 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 20	2/72 (2,8)	2/2 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 21	1/72 (1,4)	1/1 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 22	1/72 (1,4)	1/1 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 23	1/72 (1,4)	1/1 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 24	1/72 (1,4)	1/1 (100,0)	0/71 (0)	0/0
Gesamtpopulation (FAS)	Baseline	420/442 (95,0)	420/438 (95,9)	422/444 (95,0)	422/444 (95,0)
	Zyklus 2	394/442 (89,1)	394/408 (96,6)	358/444 (80,6)	358/384 (93,2)
	Zyklus 3	365/442 (82,6)	365/390 (93,6)	321/444 (72,3)	321/343 (93,6)
	Zyklus 4	344/442 (77,8)	344/366 (94,0)	286/444 (64,4)	286/305 (93,8)
	Zyklus 5	334/442 (75,6)	334/349 (95,7)	267/444 (60,1)	267/276 (96,7)
	Zyklus 6	307/442 (69,5)	307/327 (93,9)	232/444 (52,3)	232/242 (95,9)

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

JAVELIN Renal 101	Zyklus	Avelumab + Axitinib		Sunitinib	
		Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)	Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)
	Zyklus 7	283/442 (64,0)	283/303 (93,4)	203/444 (45,7)	203/211 (96,2)
	Zyklus 8	273/442 (61,8)	273/289 (94,5)	178/444 (40,1)	178/186 (95,7)
	Zyklus 9	256/442 (57,9)	256/270 (94,8)	157/444 (35,4)	157/166 (94,6)
	Zyklus 10	239/442 (54,1)	239/253 (94,5)	152/444 (34,2)	152/156 (97,4)
	Zyklus 11	223/442 (50,5)	223/230 (97,0)	126/444 (28,4)	126/132 (95,5)
	Zyklus 12	182/442 (41,2)	182/192 (94,8)	104/444 (23,4)	104/109 (95,4)
	Zyklus 13	158/442 (35,7)	158/163 (96,9)	79/444 (17,8)	79/82 (96,3)
	Zyklus 14	128/442 (29,0)	128/133 (96,2)	63/444 (14,2)	63/65 (96,9)
	Zyklus 15	108/442 (24,4)	108/110 (98,2)	52/444 (11,7)	52/53 (98,1)
	Zyklus 16	78/442 (17,6)	78/82 (95,1)	39/444 (8,8)	39/40 (97,5)
	Zyklus 17	64/442 (14,5)	64/64 (100,0)	27/444 (6,1)	27/27 (100,0)
	Zyklus 18	50/442 (11,3)	50/51 (98,0)	20/444 (4,5)	20/20 (100,0)
	Zyklus 19	41/442 (9,3)	41/43 (95,3)	16/444 (3,6)	16/16 (100,0)
	Zyklus 20	23/442 (5,2)	23/23 (100,0)	4/444 (0,9)	4/4 (100,0)
	Zyklus 21	9/442 (2,0)	9/9 (100,0)	0/444 (0)	0/0
	Zyklus 22	4/442 (0,9)	4/4 (100,0)	0/444 (0)	0/0
	Zyklus 23	1/442 (0,2)	1/1 (100,0)	0/444 (0)	0/0
	Zyklus 24	1/442 (0,2)	1/1 (100,0)	0/444 (0)	0/0



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

JAVELIN Renal 101	Zyklus	Avelumab + Axitinib		Sunitinib	
		Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)	Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p>					

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Compliance-Rate)

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib			Sunitinib		
	n (fehlende Angabe)	Mittel (Std)	Median Q1; Q3	n (fehlende Angabe)	Mittel (Std)	Median Q1; Q3
<b>Compliance-Rate (%) für die EQ-5D VAS<sup>a</sup></b>						
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	362 (3)	94,2 (14,64)	100,0 94,7; 100,0	372 (0)	93,7 (16,94)	100,0 100,0; 100,0
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	72 (0)	95,2 (14,67)	100,0 100,0; 100,0	71 (0)	90,7 (22,99)	100,0 100,0; 100,0
Gesamtpopulation (FAS)	438 (4)	94,1 (15,31)	100,0 95,0; 100,0	444 (0)	93,2 (18,03)	100,0 100,0; 100,0
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Anteil der Erhebungszeitpunkte während der Behandlungsphase, bei denen die EQ-5D VAS eines Patienten erfasst wurde, bezogen auf die Anzahl der erwarteten Erhebungszeitpunkte (also Erhebungszeitpunkte bei Visiten, die der Patient in der Studie erreicht hat)</p> <p>EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; FAS: Full Analysis Set; Q1/Q3: Erstes/drittes Quartil; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Std: Standardabweichung.</p>						

**Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil**

In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil betrug die mediane Beobachtungsdauer, die der Analyse der EQ-5D VAS zugrunde liegt, im Interventionsarm 14,0 Monate und im Kontrollarm 8,4 Monate.

Der MMRM-Analyse entsprechend wies die EQ-5D VAS während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert jeweils in beiden Studienarmen eine minimale Verschlechterung von 0,4 Punkten gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (Hedges' g [95%-KI]: 0,00 [-0,15; 0,15]; p=0,9961).

Da die Bewertung der EQ-5D VAS durch die Patienten im Kontrollarm möglicherweise unter dem Eindruck der unmittelbar vorhergehenden Sunitinib-Therapiepause erfolgte, ist eine Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten des Interventionsarms nicht auszuschließen.

Eine Verschlechterung um mindestens 7 Punkte zeigten 51% der Patienten im Interventionsarm und 45% der Patienten im Kontrollarm, wobei bei der Interpretation die längere Beobachtungsdauer im Interventionsarm zu beachten ist. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war in beiden Studienarmen ähnlich (6,9 versus 7,0 Monate). Die Ergebnisse der Cox-Regression zeigen, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen besteht (HR [95%-KI]: 1,02 [0,82; 1,27]; p=0,8460). Auch die Analyse basierend auf einer MID von 10 Punkten bestätigt dies (HR [95%-KI]: 1,02 [0,82; 1,27]; p=0,8774).

Die Rücklaufquote der EQ-5D VAS bezogen auf die Anzahl der erwarteten Patienten pro Erhebungszeitpunkt lag während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen durchwegs über 90%. Durchschnittlich wurde die EQ-5D VAS während der Behandlungsphase bei den Patienten in beiden Studienarmen jeweils bei 94% der erwarteten Erhebungszeitpunkte erfasst.

**Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil**

In der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil betrug die mediane Beobachtungsdauer, die der Analyse der EQ-5D VAS zugrunde liegt, im Interventionsarm 9,7 Monate und im Kontrollarm 2,9 Monate.

Der MMRM-Analyse entsprechend wies die EQ-5D VAS während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert im Interventionsarm eine Verbesserung von 6,9 Punkten gegenüber dem Ausgangswert und im Kontrollarm eine Verbesserung von 0,8 Punkten gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant, wobei nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Effektgröße im irrelevanten Bereich liegt (Hedges' g [95%-KI]: 0,42 [0,04; 0,80]; p=0,0321).

Da die Bewertung der EQ-5D VAS durch die Patienten im Kontrollarm möglicherweise unter dem Eindruck der unmittelbar vorhergehenden Sunitinib-Therapiepause erfolgte, ist eine Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten des Interventionsarms nicht auszuschließen.

Eine Verschlechterung um mindestens 7 Punkte zeigten 39% der Patienten im Interventionsarm und 35% der Patienten im Kontrollarm, wobei bei der Interpretation die längere Beobachtungsdauer im Interventionsarm zu beachten ist. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug im Interventionsarm 8,4 Monate und im Kontrollarm 3,4 Monate. Die Ergebnisse der Cox-Regression zeigen, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen besteht (HR [95%-KI]: 0,63 [0,35; 1,14];  $p=0,1278$ ). Auch die Analyse basierend auf einer MID von 10 Punkten bestätigt dies (HR [95%-KI]: 0,60 [0,33; 1,10];  $p=0,0981$ ).

Die Rücklaufquote der EQ-5D VAS bezogen auf die Anzahl der erwarteten Patienten pro Erhebungszeitpunkt lag während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen durchwegs über 90%. Durchschnittlich wurde die EQ-5D VAS während der Behandlungsphase bei den Patienten im Interventionsarm bei 95% und bei den Patienten im Kontrollarm bei 91% der erwarteten Erhebungszeitpunkte erfasst.

### **Gesamtpopulation**

In der Gesamtpopulation der Studie JAVELIN Renal 101 betrug die mediane Beobachtungsdauer, die der Analyse der EQ-5D VAS zugrunde liegt, im Interventionsarm 13,8 Monate und im Kontrollarm 7,1 Monate.

Der MMRM-Analyse entsprechend wies die EQ-5D VAS während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert im Interventionsarm eine geringfügige Verbesserung von 0,6 Punkten gegenüber dem Ausgangswert und im Kontrollarm eine geringfügige Verschlechterung von 0,3 Punkten gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Studienarmen ist statistisch nicht signifikant (Hedges'  $g$  [95%-KI]: 0,08 [-0,06; 0,22];  $p=0,2840$ ).

Da die Bewertung der EQ-5D VAS durch die Patienten im Kontrollarm möglicherweise unter dem Eindruck der unmittelbar vorhergehenden Sunitinib-Therapiepause erfolgte, ist eine Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten des Interventionsarms nicht auszuschließen.

Eine Verschlechterung um mindestens 7 Punkte zeigten 48% der Patienten im Interventionsarm und 44% der Patienten im Kontrollarm, wobei bei der Interpretation die längere Beobachtungsdauer im Interventionsarm zu beachten ist. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war in beiden Studienarmen ähnlich (6,9 versus 6,1 Monate). Die Ergebnisse der Cox-Regression zeigen, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen besteht (HR [95%-KI]: 0,96 [0,79; 1,17];  $p=0,6974$ ). Auch die Analyse basierend auf einer MID von 10 Punkten bestätigt dies (HR [95%-KI]: 0,95 [0,78; 1,17];  $p=0,6452$ ).

Die Rücklaufquote der EQ-5D VAS bezogen auf die Anzahl der erwarteten Patienten pro Erhebungszeitpunkt lag während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen durchwegs über 90%. Durchschnittlich wurde die EQ-5D VAS während der Behandlungsphase bei den Patienten im Interventionsarm bei 94% und bei den Patienten im Kontrollarm bei 93% der erwarteten Erhebungszeitpunkte erfasst.

*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.*

Da im vorliegenden Dossier nur eine einzige Studie für die Nutzenbewertung herangezogen wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert.

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert.

Aufgrund der Selbsteinschätzung durch die Patienten, die der EQ-5D VAS zugrunde liegt, ist davon auszugehen, dass die Studienergebnisse weitgehend relevante und hinreichend belastbare Erkenntnisse zum zu erwartenden Gesundheitszustand von Patienten im Versorgungsalltag liefern.

**4.3.1.3.1.4 FKSI-DRS – RCT**

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von FKSI-DRS

Studie	Operationalisierung
JAVELIN Renal 101	<p>Die Erhebung des FKSI-DRS (im Rahmen des FKSI-19-Fragebogens) erfolgt in jedem Zyklus, d. h. alle 6 Wochen, jeweils am ersten Zyklustag vor allen anderen Studienmaßnahmen. Nach einem Behandlungsabbruch werden die Erhebungen jeweils auf denselben Tag wie die weiteren Tumorkontrolluntersuchungen gelegt.</p> <p>Der FKSI-DRS-Gesamtscore wird nur berechnet, sofern mindestens die Hälfte der zum FKSI-DRS gehörenden Items beantwortet wurde. Entsprechendes gilt auch für die betrachtete Subskala FKSI-FWB.</p> <p>Die Analyse des FKSI-DRS-Gesamtscores erfolgt basierend auf dem FAS unter Verwendung eines MMRM mit zufälligen Koeffizienten unter Berücksichtigung der gesamten Behandlungsphase. Als Kovariate umfasst das Modell die Baseline-Werte des FKSI-DRS-Gesamtscores sowie „Behandlung“, „Zeit“ (Anzahl der Tage von Studienbeginn bis zum Erhebungszeitpunkt als stetige Variable) sowie den Interaktionsterm „Zeit*Behandlung“; die Regressionskonstante (Intercept) sowie die „Zeit“ werden als zufällige Effekte betrachtet. Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen wird basierend auf dem Behandlungseffekt unter Verwendung eines Wald-Tests geprüft. Als maßgeblicher Effektschätzer wird Hedges' g herangezogen, berechnet basierend auf dem Least-Squares-Mean-Schätzer des Behandlungseffekts.</p> <p><u>Supportive Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung: <p>Betrachtet wird (i) die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um eine MID von 3 Punkten<sup>a</sup> und (ii) die Zeit bis zur ersten endgültigen Verschlechterung um eine MID von 3 Punkten. Eine Verschlechterung wird als endgültig betrachtet, sofern auch bei späteren Erhebungszeitpunkten kein Rückgang der Verschlechterung auf einen Wert unter die MID von 3 Punkten dokumentiert wurde. Patienten ohne vorheriges Ereignis werden ab dem letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt während der Behandlungsphase zensiert. Der Behandlungseffekt wird als HR inkl. 95%-KI anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet und mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests geprüft. Berücksichtigt werden dabei die Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS und Region gemäß den im IRT-System erfassten Daten. Ergänzend werden Kaplan-Meier-Analysen dargestellt.<sup>b</sup></p> </li> <li>Deskriptive Verlaufsdarstellung: <p>Um den zeitlichen Verlauf der Symptomatik während der Studie deskriptiv abzubilden, wird die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert anhand ihres Mittelwerts pro Erhebungszeitpunkt grafisch dargestellt.<sup>c</sup></p> </li> <li>Analyse der für die Symptomatik relevanten Subskalen FKSI-DRS-P, FKSI-DRS-E und FKSI-TSE: <p>Für die Subskalen erfolgt analog zum FKSI-DRS-Gesamtscore ein Vergleich der Behandlungsgruppen mittels MMRM-Analyse.</p> </li> <li>Analyse der Items „Ich habe Schmerzen“, „Ich habe Knochenschmerzen“, „Ich bin erschöpft“ und „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“: <p>Für die Items erfolgt analog zum FKSI-DRS-Gesamtscore ein Vergleich der Behandlungsgruppen mittels MMRM-Analyse.</p> </li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Betrachtung der Rücklaufquoten und der Compliance-Rate:</li> </ul> <p>Die „Rücklaufquote“ pro Erhebungszeitpunkt ist definiert als der Anteil der Patienten, für die mindestens die Hälfte der Items für den FKSI-DRS-Gesamtscore verfügbar ist, bezogen auf (i) die Gesamtzahl der Patienten im Behandlungsarm in der jeweiligen Patientenpopulation und (ii) die Anzahl der erwarteten Patienten im Behandlungsarm, bei denen der Fragebogen zu dem Erhebungszeitpunkt verfügbar sein sollte (d. h. Patienten, die die entsprechende Visite in der Studie erreicht haben). Ergänzend wird die „Compliance-Rate“ während der Behandlungsphase betrachtet; diese stellt ein zusammenfassendes Maß des Rücklaufs über die entsprechenden Erhebungszeitpunkte hinweg dar. Sie ist definiert als der Anteil der Erhebungszeitpunkte, bei denen für einen Patienten mindestens die Hälfte der Items für den FKSI-DRS-Gesamtscore verfügbar ist, bezogen auf die Anzahl der erwarteten Erhebungszeitpunkte, bei denen der Fragebogen des Patienten verfügbar sein sollte (also Erhebungszeitpunkte bei Visiten, die der Patient in der Studie erreicht hat). Die Compliance-Rate wird anhand deskriptiver Statistiken ausgewertet.</p>
	<p>a: MID im SAP präspezifiziert</p> <p>b: Die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven erfolgt aus Gründen der Übersichtlichkeit in Anhang 4-H.</p> <p>c: Für die Gesamtpopulation erfolgt die grafische Darstellung der Mittelwerte pro Erhebungszeitpunkt in Anhang 4-H.</p> <p>DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; DRS-E: Disease-Related Symptoms Subscale – Emotional; DRS-P: Disease-Related Symptoms Subscale – Physical; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Full Analysis Set; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; FWB: Function and Well-Being Subscale; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; SAP: Statistischer Analyseplan; TSE: Treatment Side Effects Subscale.</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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FKSI-DRS 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
JAVELIN Renal 101	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
<p>DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der FKSI-DRS basiert auf einer Selbsteinschätzung der Patienten hinsichtlich relevanter Aspekte zur Symptomatik. Aufgrund des offenen Studiendesigns erfolgt diese Einschätzung unverblindet.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Erhebung während der Behandlungsphase jeweils zu Beginn jedes sechswöchigen Zyklus und somit bei Patienten im Kontrollarm unmittelbar nach ihrer zweiwöchigen Pause der Sunitinib-Behandlung erfolgt. Aufgrund einer Verbesserung der therapiebedingten Symptomatik während der behandlungsfreien Zeit führen diese Erhebungszeitpunkte möglicherweise bei Patienten im Kontrollarm zu einer positiveren Bewertung der Symptomatik im Rahmen des FKSI-DRS. Dies wird durch eine vorhergehende Untersuchung mit demselben Sunitinib-Behandlungsschema gestützt. Hier zeigten sich für den FKSI-DRS, FACT-G, FKSI-15 und EQ-5D während der vierwöchigen Behandlungsphase schlechtere Werte als während der zweiwöchigen Behandlungspause; der entsprechende Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant [51]. Ein entsprechender Effekt konnte auch in der Nivolumab/Ipilimumab-Studie CheckMate 214 beobachtet werden [52]. Die Ergebnisse zum FKSI-DRS sind deshalb potenziell zu Gunsten des Kontrollarms verzerrt.

Durch die Verwendung des alle randomisierten Patienten umfassenden Full Analysis Set für die Analyse ist das ITT-Prinzip grundsätzlich adäquat umgesetzt, wenngleich ein Teil der Patienten aufgrund fehlenden Rücklaufs im Rahmen der MMRM-Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte. Dieser Anteil liegt insgesamt jedoch unter 5%.

Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet.

Aufgrund der Erhebung unmittelbar nach der Sunitinib-Behandlungspause sowie der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts FKSI-DRS als hoch eingestuft.

*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 4-41: Beobachtungsdauer für FKSI-DRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Renal 101 (FAS)	Günstiges/intermediäres Risikoprofil			Ungünstiges Risikoprofil			Gesamtpopulation		
	Avelumab + Axitinib (N=365)	Sunitinib (N=372)	Gesamt (N=737)	Avelumab + Axitinib (N=72)	Sunitinib (N=71)	Gesamt (N=143)	Avelumab + Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)	Gesamt (N=886)
<b>Beobachtungsdauer für FKSI-DRS (Monate)<sup>a</sup></b>									
n (fehlende Angabe)	359 (6)	366 (6)	725 (12)	72 (0)	69 (2)	141 (2)	434 (8)	436 (8)	870 (16)
Mittel (Std)	13,61 (7,749)	9,94 (7,449)	11,76 (7,812)	9,84 (7,746)	4,82 (5,211)	7,38 (7,068)	12,99 (7,843)	9,12 (7,373)	11,05 (7,849)
Median	14,03	8,39	12,45	9,15	2,86	5,55	13,83	7,05	10,86
Min; Max	0,0; 29,1	0,0; 26,7	0,0; 29,1	0,0; 31,8	0,0; 19,5	0,0; 31,8	0,0; 31,8	0,0; 26,7	0,0; 31,8
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Dauer von der Randomisierung bis zum letzten berücksichtigten Erhebungszeitpunkt des FKSI-DRS während der Behandlungsphase</p> <p>DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; FAS: Full Analysis Set; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Std: Standardabweichung.</p>									

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für FKSI-DRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		Differenz <sup>c</sup>
	N	Baseline Mittel (Std) <sup>a</sup> Δ LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>	N	Baseline Mittel (Std) <sup>a</sup> Δ LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
<b>FKSI-DRS-Gesamtscore (MMRM-Analyse)</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	325	31,5 (3,93) -1,24 [-1,57; -0,92]	318	30,7 (4,35) -1,10 [-1,45; -0,75]	-0,14 [-0,62; 0,33]; p=0,5571 -0,05 [-0,20; 0,11]; p=0,5572
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	61	27,1 (5,38) 2,15 [1,17; 3,12]	50	26,6 (5,24) 0,05 [-1,28; 1,39]	2,09 [0,45; 3,74]; p=0,0138 0,49 [0,11; 0,87]; p=0,0111
Gesamtpopulation (FAS)	389	30,8 (4,46) -0,80 [-1,12; -0,49]	369	30,1 (4,69) -0,98 [-1,32; -0,64]	0,17 [-0,29; 0,63]; p=0,4573 0,05 [-0,09; 0,20]; p=0,4580
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn</p> <p>b: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn während der Behandlungsphase (positive Werte entsprechen einer Reduktion der Symptomatik)</p> <p>c: Mittels MMRM geschätzte adjustierte (standardisierte) Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen während der Behandlungsphase</p> <p>DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; FAS: Full Analysis Set; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Std: Standardabweichung.</p>					

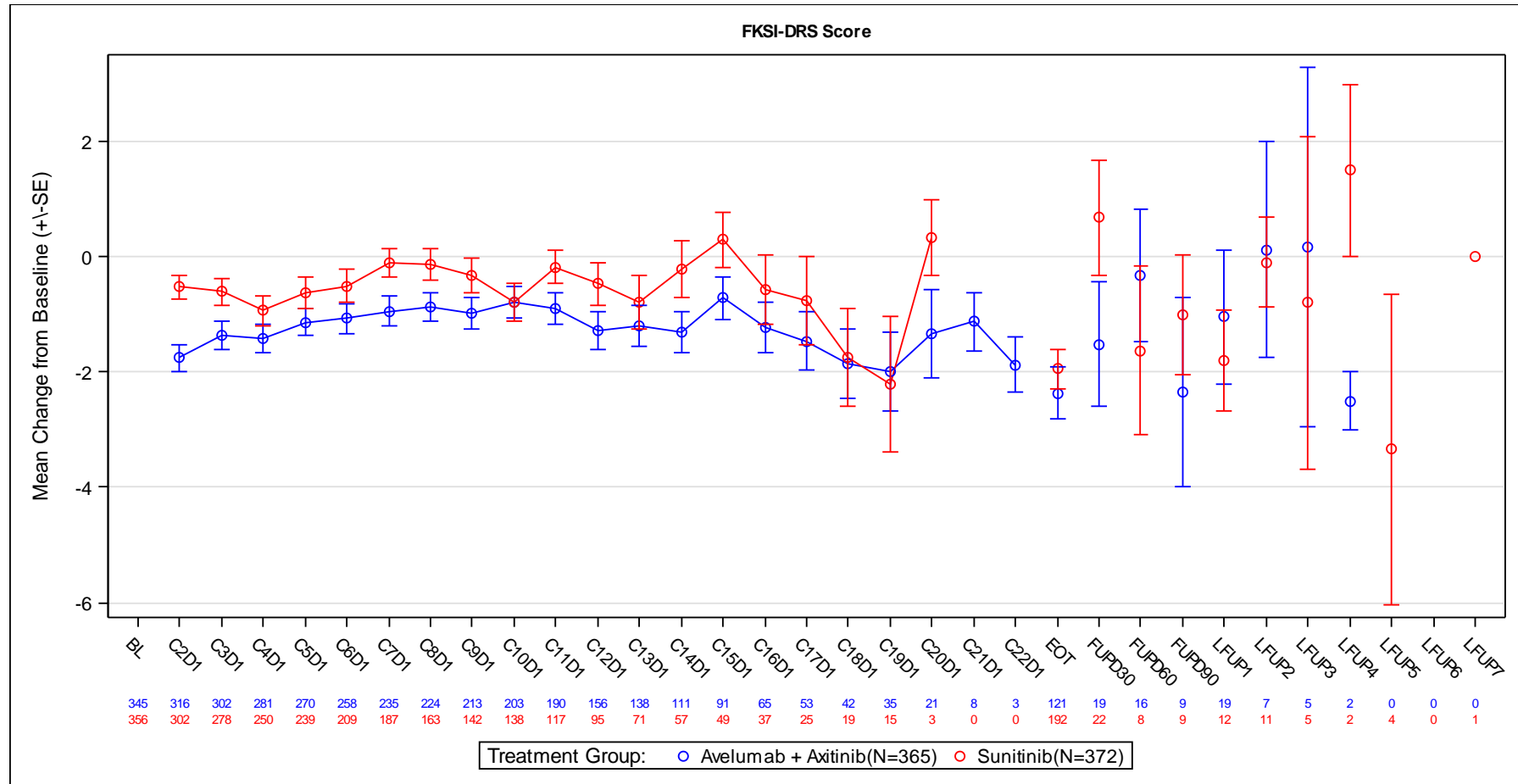


Abbildung 10: Verlaufsdiagramm für FKSI-DRS in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung des Gesamtscores gegenüber Studienbeginn)

Hinweis: Positive Werte entsprechen einer Reduktion der Symptomatik.

BL: Baseline; C: Zyklus; D: Tag; DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; EOT: Behandlungsende; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; FUP: Short-Term-Follow-up; LFUP: Long-Term-Follow-up; SE: Standardfehler

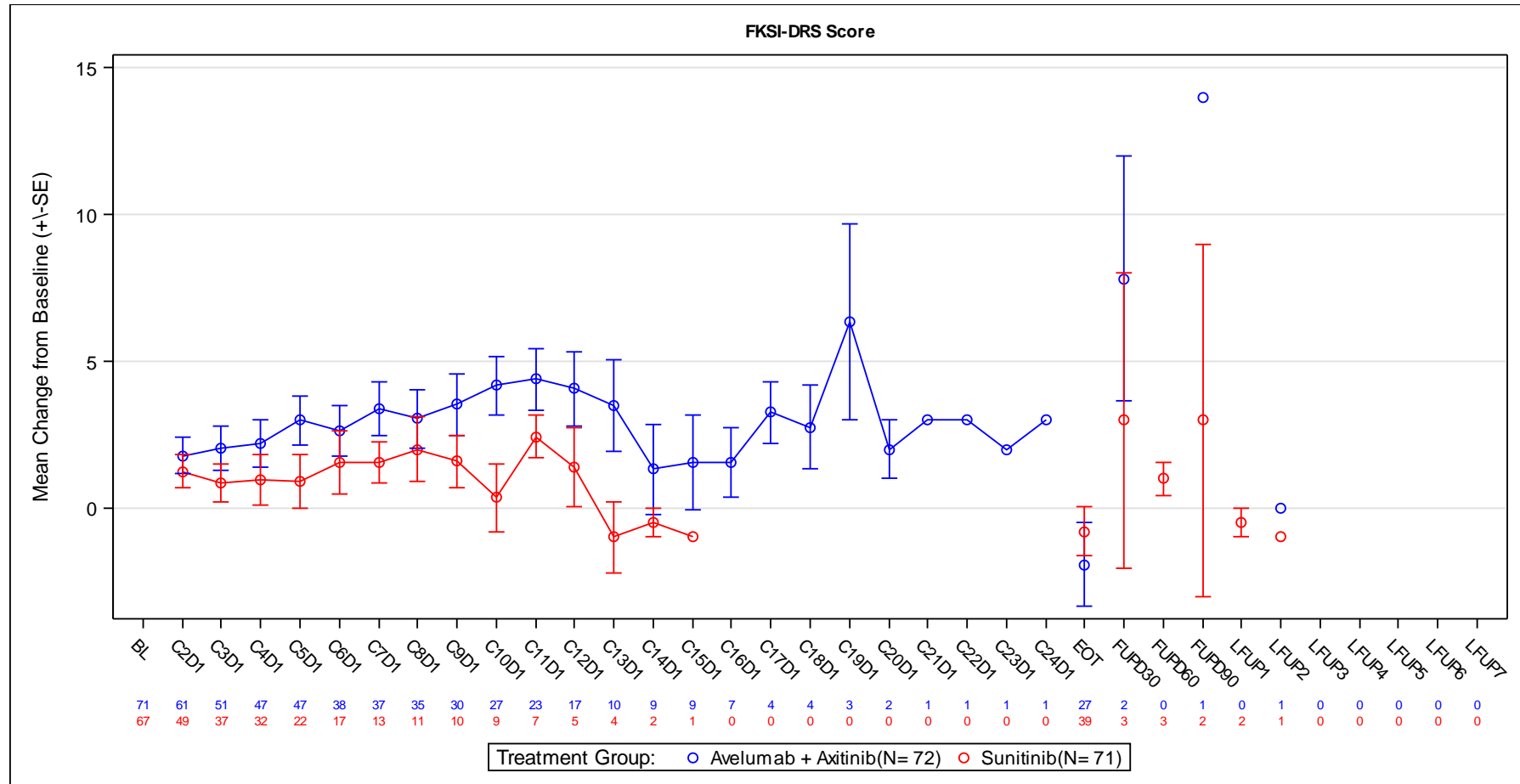


Abbildung 11: Verlaufsdarstellung für FKSI-DRS in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung des Gesamtscores gegenüber Studienbeginn)

Hinweis: Positive Werte entsprechen einer Reduktion der Symptomatik.

BL: Baseline; C: Zyklus; D: Tag; DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; EOT: Behandlungsende; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; FUP: Short-Term-Follow-up; LFUP: Long-Term-Follow-up; SE: Standardfehler

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für FKSI-DRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zur Verschlechterung)

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FKSI-DRS-Gesamtscore um eine MID von 3 Punkten</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	238/365 (65,2)	4,2 [2,9; 4,5]	186/372 (50,0)	6,1 [4,3; 8,3]	1,37 [1,12; 1,66]; p=0,0019
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	23/72 (31,9)	NE [7,2; NE]	19/71 (26,8)	12,6 [4,3; NE]	0,74 [0,38; 1,44]; p=0,3784
Gesamtpopulation (FAS)	264/442 (59,7)	4,2 [4,2; 5,7]	205/444 (46,2)	6,4 [5,5; 8,3]	1,27 [1,05; 1,53]; p=0,0116
<b>Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung des FKSI-DRS-Gesamtscore um eine MID von 3 Punkten<sup>b</sup></b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	103/365 (28,2)	25,0 [22,1; NE]	105/372 (28,2)	22,1 [18,5; 24,9]	0,69 [0,53; 0,92]; p=0,0102
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	11/72 (15,3)	NE [18,4; NE]	14/71 (19,7)	NE [7,0; NE]	0,39 [0,16; 0,94]; p=0,0303
Gesamtpopulation (FAS)	117/442 (26,5)	26,3 [22,1; NE]	119/444 (26,8)	21,4 [16,9; 24,9]	0,68 [0,52; 0,88]; p=0,0030
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Cox-Regressionsmodell/Log-Rank-Test stratifiziert unter Verwendung der Angaben aus dem IRT-System</p> <p>b: Eine Verschlechterung wird als endgültig betrachtet, sofern auch bei späteren Erhebungszeitpunkten kein Rückgang der Verschlechterung auf einen Wert unter die MID von 3 Punkten dokumentiert wurde.</p> <p>DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; FAS: Full Analysis Set; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p>					

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für FKSI-DRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse für relevante Subskalen und Items)

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		Differenz <sup>c</sup>
	N	Baseline Mittel (Std) <sup>a</sup> Δ LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>	N	Baseline Mittel (Std) <sup>a</sup> Δ LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
<b>FKSI-DRS-P (MMRM-Analyse)</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	325	39,8 (5,30) -1,62 [-2,07; -1,17]	318	38,7 (5,68) -1,47 [-1,96; -0,99]	-0,14 [-0,80; 0,51]; p=0,6659 -0,03 [-0,19; 0,12]; p=0,6659
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	61	34,1 (7,11) 2,72 [1,46; 3,98]	50	33,1 (6,61) -0,39 [-2,10; 1,31]	3,11 [1,00; 5,22]; p=0,0045 0,57 [0,19; 0,95]; p=0,0036
Gesamtpopulation (FAS)	389	38,9 (5,98) -1,05 [-1,48; -0,63]	369	37,9 (6,12) -1,35 [-1,82; -0,89]	0,30 [-0,33; 0,93]; p=0,3481 0,07 [-0,07; 0,21]; p=0,3486
<b>FKSI-DRS-E (MMRM-Analyse)</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	324	2,3 (1,20) 0,42 [0,33; 0,50]	316	2,2 (1,24) 0,37 [0,28; 0,46]	0,05 [-0,07; 0,17]; p=0,4363 0,06 [-0,09; 0,22]; p=0,4362
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	61	1,9 (1,46) 0,63 [0,43; 0,83]	50	2,0 (1,33) 0,35 [0,09; 0,60]	0,29 [-0,04; 0,61]; p=0,0835 0,34 [-0,04; 0,71]; p=0,0791
Gesamtpopulation (FAS)	388	2,2 (1,25) 0,45 [0,38; 0,53]	367	2,2 (1,25) 0,36 [0,28; 0,45]	0,09 [-0,02; 0,20]; p=0,1228 0,11 [-0,03; 0,26]; p=0,1223

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

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		Differenz <sup>c</sup>
	N	Baseline Mittel (Std) <sup>a</sup> Δ LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>	N	Baseline Mittel (Std) <sup>a</sup> Δ LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
<b>FKSI-TSE (MMRM-Analyse)</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	326	11,1 (1,18) -1,37 [-1,53; -1,22]	318	11,1 (1,44) -1,35 [-1,52; -1,19]	-0,02 [-0,25; 0,21]; p=0,8690 -0,01 [-0,17; 0,14]; p=0,8690
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	61	10,8 (2,06) -0,50 [-0,82; -0,19]	50	10,8 (1,62) -0,99 [-1,41; -0,57]	0,49 [-0,04; 1,01]; p=0,0685 0,36 [-0,02; 0,73]; p=0,0646
Gesamtpopulation (FAS)	390	11,1 (1,36) -1,26 [-1,40; -1,11]	369	11,1 (1,46) -1,31 [-1,47; -1,16]	0,06 [-0,15; 0,27]; p=0,5942 0,04 [-0,10; 0,18]; p=0,5936
<b>Item „Ich habe Schmerzen“ (MMRM-Analyse)</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	323	0,8 (0,97) 0,15 [0,08; 0,22]	317	1,0 (1,09) 0,13 [0,06; 0,20]	0,02 [-0,08; 0,12]; p=0,6589 0,03 [-0,12; 0,19]; p=0,6585
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	61	1,3 (1,25) -0,22 [-0,38; -0,07]	50	1,4 (1,05) 0,05 [-0,16; 0,27]	-0,28 [-0,55; -0,01]; p=0,0426 -0,40 [-0,78; -0,02]; p=0,0385
Gesamtpopulation (FAS)	387	0,9 (1,04) 0,10 [0,04; 0,16]	368	1,1 (1,09) 0,13 [0,06; 0,20]	-0,03 [-0,12; 0,07]; p=0,5879 -0,04 [-0,18; 0,10]; p=0,5873
<b>Item „Ich habe Knochenschmerzen“ (MMRM-Analyse)</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	322	0,4 (0,84) 0,05 [-0,01; 0,11]	318	0,6 (1,00) 0,12 [0,05; 0,18]	-0,07 [-0,16; 0,02]; p=0,1484 -0,11 [-0,27; 0,04]; p=0,1481
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	61	0,7 (1,14) -0,16 [-0,32; 0,00]	50	0,7 (1,03) 0,03 [-0,17; 0,23]	-0,19 [-0,45; 0,07]; p=0,1478 -0,28 [-0,66; 0,10]; p=0,1448
Gesamtpopulation (FAS)	386	0,4 (0,90) 0,03 [-0,03; 0,08]	369	0,6 (1,01) 0,12 [0,05; 0,18]	-0,09 [-0,18; -0,01]; p=0,0363 -0,15 [-0,30; -0,01]; p=0,0361

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

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		Differenz <sup>c</sup>
	N	Baseline Mittel (Std) <sup>a</sup> Δ LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>	N	Baseline Mittel (Std) <sup>a</sup> Δ LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
<b>Item „Ich bin erschöpft“ (MMRM-Analyse)</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	325	0,8 (0,84) 0,41 [0,34; 0,49]	317	0,9 (0,96) 0,37 [0,29; 0,46]	0,04 [-0,07; 0,15]; p=0,4733 0,06 [-0,10; 0,21]; p=0,4733
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	60	1,4 (1,22) -0,17 [-0,35; 0,02]	50	1,8 (1,19) 0,03 [-0,21; 0,28]	-0,20 [-0,51; 0,11]; p=0,1977 -0,25 [-0,63; 0,13]; p=0,1934
Gesamtpopulation (FAS)	388	0,9 (0,94) 0,34 [0,27; 0,41]	368	1,0 (1,03) 0,34 [0,27; 0,42]	0,00 [-0,11; 0,10]; p=0,9653 0,00 [-0,15; 0,14]; p=0,9653
<b>Item „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ (MMRM-Analyse)</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	309	0,6 (0,92) 0,46 [0,38; 0,54]	308	0,4 (0,91) 0,64 [0,55; 0,72]	-0,18 [-0,29; -0,07]; p=0,0019 -0,25 [-0,41; -0,09]; p=0,0019
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	60	0,6 (0,98) 0,32 [0,11; 0,53]	47	0,5 (0,93) 0,78 [0,51; 1,06]	-0,46 [-0,81; -0,12]; p=0,0090 -0,53 [-0,92; -0,14]; p=0,0078
Gesamtpopulation (FAS)	372	0,6 (0,94) 0,43 [0,36; 0,50]	356	0,5 (0,91) 0,65 [0,57; 0,73]	-0,22 [-0,32; -0,11]; p<0,0001 -0,30 [-0,44; -0,15]; p<0,0001
<p>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</p> <p>a: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn</p> <p>b: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn während der Behandlungsphase (bei den Subskalen entsprechen positive Werte einer Reduktion der Symptomatik; bei den gezeigten Items entsprechen positive Werte einer Zunahme der Symptomatik).</p> <p>c: Mittels MMRM geschätzte adjustierte (standardisierte) Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen während der Behandlungsphase</p> <p>DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; DRS-E: Disease-Related Symptoms Subscale – Emotional; DRS-P: Disease-Related Symptoms Subscale – Physical; FAS: Full Analysis Set; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Std: Standardabweichung; TSE: Treatment Side Effects Subscale.</p>					



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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für FKSI-DRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Rücklaufquote)

JAVELIN Renal 101	Zyklus	Avelumab + Axitinib		Sunitinib	
		Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)	Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)
<b>Rücklaufquote für den FKSI-DRS-Gesamtscore</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	Baseline	345/365 (94,5)	345/361 (95,6)	356/372 (95,7)	356/371 (96,0)
	Zyklus 2	330/365 (90,4)	330/342 (96,5)	310/372 (83,3)	310/329 (94,2)
	Zyklus 3	313/365 (85,8)	313/331 (94,6)	285/372 (76,6)	285/300 (95,0)
	Zyklus 4	292/365 (80,0)	292/310 (94,2)	257/372 (69,1)	257/272 (94,5)
	Zyklus 5	282/365 (77,3)	282/297 (94,9)	246/372 (66,1)	246/251 (98,0)
	Zyklus 6	268/365 (73,4)	268/282 (95,0)	215/372 (57,8)	215/224 (96,0)
	Zyklus 7	242/365 (66,3)	242/260 (93,1)	192/372 (51,6)	192/197 (97,5)
	Zyklus 8	233/365 (63,8)	233/250 (93,2)	168/372 (45,2)	168/174 (96,6)
	Zyklus 9	223/365 (61,1)	223/234 (95,3)	146/372 (39,2)	146/156 (93,6)
	Zyklus 10	211/365 (57,8)	211/222 (95,0)	143/372 (38,4)	143/147 (97,3)
	Zyklus 11	198/365 (54,2)	198/203 (97,5)	120/372 (32,3)	120/125 (96,0)
	Zyklus 12	164/365 (44,9)	164/172 (95,3)	99/372 (26,6)	99/104 (95,2)
	Zyklus 13	145/365 (39,7)	145/149 (97,3)	75/372 (20,2)	75/78 (96,2)
	Zyklus 14	117/365 (32,1)	117/121 (96,7)	60/372 (16,1)	60/63 (95,2)
	Zyklus 15	98/365 (26,8)	98/100 (98,0)	51/372 (13,7)	51/52 (98,1)
	Zyklus 16	70/365 (19,2)	70/74 (94,6)	39/372 (10,5)	39/40 (97,5)

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

JAVELIN Renal 101	Zyklus	Avelumab + Axitinib		Sunitinib	
		Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)	Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)
	Zyklus 17	58/365 (15,9)	58/59 (98,3)	27/372 (7,3)	27/27 (100,0)
	Zyklus 18	45/365 (12,3)	45/46 (97,8)	20/372 (5,4)	20/20 (100,0)
	Zyklus 19	37/365 (10,1)	37/39 (94,9)	16/372 (4,3)	16/16 (100,0)
	Zyklus 20	21/365 (5,8)	21/21 (100,0)	4/372 (1,1)	4/4 (100,0)
	Zyklus 21	8/365 (2,2)	8/8 (100,0)	0/372 (0)	0/0
	Zyklus 22	3/365 (0,8)	3/3 (100,0)	0/372 (0)	0/0
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	Baseline	71/72 (98,6)	71/72 (98,6)	67/71 (94,4)	67/71 (94,4)
	Zyklus 2	62/72 (86,1)	62/63 (98,4)	51/71 (71,8)	51/54 (94,4)
	Zyklus 3	52/72 (72,2)	52/56 (92,9)	38/71 (53,5)	38/42 (90,5)
	Zyklus 4	48/72 (66,7)	48/53 (90,6)	32/71 (45,1)	32/33 (97,0)
	Zyklus 5	47/72 (65,3)	47/49 (95,9)	23/71 (32,4)	23/25 (92,0)
	Zyklus 6	39/72 (54,2)	39/42 (92,9)	17/71 (23,9)	17/18 (94,4)
	Zyklus 7	37/72 (51,4)	37/40 (92,5)	13/71 (18,3)	13/14 (92,9)
	Zyklus 8	35/72 (48,6)	35/36 (97,2)	11/71 (15,5)	11/12 (91,7)
	Zyklus 9	31/72 (43,1)	31/33 (93,9)	10/71 (14,1)	10/10 (100,0)
	Zyklus 10	28/72 (38,9)	28/29 (96,6)	9/71 (12,7)	9/9 (100,0)
	Zyklus 11	24/72 (33,3)	24/25 (96,0)	7/71 (9,9)	7/7 (100,0)
	Zyklus 12	18/72 (25,0)	18/19 (94,7)	5/71 (7,0)	5/5 (100,0)

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

JAVELIN Renal 101	Zyklus	Avelumab + Axitinib		Sunitinib	
		Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)	Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)
	Zyklus 13	11/72 (15,3)	11/13 (84,6)	4/71 (5,6)	4/4 (100,0)
	Zyklus 14	10/72 (13,9)	10/11 (90,9)	2/71 (2,8)	2/2 (100,0)
	Zyklus 15	10/72 (13,9)	10/10 (100,0)	1/71 (1,4)	1/1 (100,0)
	Zyklus 16	8/72 (11,1)	8/8 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 17	5/72 (6,9)	5/5 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 18	5/72 (6,9)	5/5 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 19	4/72 (5,6)	4/4 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 20	2/72 (2,8)	2/2 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 21	1/72 (1,4)	1/1 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 22	1/72 (1,4)	1/1 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 23	1/72 (1,4)	1/1 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 24	1/72 (1,4)	1/1 (100,0)	0/71 (0)	0/0
Gesamtpopulation (FAS)	Baseline	419/442 (94,8)	419/437 (95,9)	424/444 (95,5)	424/443 (95,7)
	Zyklus 2	395/442 (89,4)	395/408 (96,8)	362/444 (81,5)	362/384 (94,3)
	Zyklus 3	366/442 (82,8)	366/390 (93,8)	324/444 (73,0)	324/343 (94,5)
	Zyklus 4	343/442 (77,6)	343/366 (93,7)	290/444 (65,3)	290/306 (94,8)
	Zyklus 5	331/442 (74,9)	331/349 (94,8)	269/444 (60,6)	269/276 (97,5)
	Zyklus 6	310/442 (70,1)	310/327 (94,8)	232/444 (52,3)	232/242 (95,9)

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

JAVELIN Renal 101	Zyklus	Avelumab + Axitinib		Sunitinib	
		Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)	Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)
	Zyklus 7	281/442 (63,6)	281/303 (92,7)	205/444 (46,2)	205/211 (97,2)
	Zyklus 8	271/442 (61,3)	271/289 (93,8)	179/444 (40,3)	179/186 (96,2)
	Zyklus 9	257/442 (58,1)	257/270 (95,2)	156/444 (35,1)	156/166 (94,0)
	Zyklus 10	241/442 (54,5)	241/253 (95,3)	152/444 (34,2)	152/156 (97,4)
	Zyklus 11	224/442 (50,7)	224/230 (97,4)	127/444 (28,6)	127/132 (96,2)
	Zyklus 12	183/442 (41,4)	183/192 (95,3)	104/444 (23,4)	104/109 (95,4)
	Zyklus 13	157/442 (35,5)	157/163 (96,3)	79/444 (17,8)	79/82 (96,3)
	Zyklus 14	128/442 (29,0)	128/133 (96,2)	62/444 (14,0)	62/65 (95,4)
	Zyklus 15	108/442 (24,4)	108/110 (98,2)	52/444 (11,7)	52/53 (98,1)
	Zyklus 16	78/442 (17,6)	78/82 (95,1)	39/444 (8,8)	39/40 (97,5)
	Zyklus 17	63/442 (14,3)	63/64 (98,4)	27/444 (6,1)	27/27 (100,0)
	Zyklus 18	50/442 (11,3)	50/51 (98,0)	20/444 (4,5)	20/20 (100,0)
	Zyklus 19	41/442 (9,3)	41/43 (95,3)	16/444 (3,6)	16/16 (100,0)
	Zyklus 20	23/442 (5,2)	23/23 (100,0)	4/444 (0,9)	4/4 (100,0)
	Zyklus 21	9/442 (2,0)	9/9 (100,0)	0/444 (0)	0/0
	Zyklus 22	4/442 (0,9)	4/4 (100,0)	0/444 (0)	0/0
	Zyklus 23	1/442 (0,2)	1/1 (100,0)	0/444 (0)	0/0
	Zyklus 24	1/442 (0,2)	1/1 (100,0)	0/444 (0)	0/0

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

JAVELIN Renal 101	Zyklus	Avelumab + Axitinib		Sunitinib	
		Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)	Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)

*Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019*

DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; FAS: Full Analysis Set; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für FKSI-DRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Compliance-Rate)

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib			Sunitinib		
	n (fehlende Angabe)	Mittel (Std)	Median Q1; Q3	n (fehlende Angabe)	Mittel (Std)	Median Q1; Q3
<b>Compliance-Rate (%) für den FKSI-DRS-Gesamtscore<sup>a</sup></b>						
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	361 (4)	93,0 (14,73)	100,0 92,9; 100,0	371 (1)	93,6 (15,56)	100,0 94,7; 100,0
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	72 (0)	94,7 (12,56)	100,0 100,0; 100,0	71 (0)	88,8 (22,97)	100,0 85,7; 100,0
Gesamtpopulation (FAS)	437 (5)	93,0 (15,06)	100,0 93,3; 100,0	443 (1)	92,9 (17,01)	100,0 94,7; 100,0
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Anteil der Erhebungszeitpunkte während der Behandlungsphase, bei denen für einen Patienten die notwendigen Daten für die Berechnung des FKSI-DRS-Gesamtscores erfasst wurden (d. h. mindestens die Hälfte der zugehörigen Items), bezogen auf die Anzahl der erwarteten Erhebungszeitpunkte (also Erhebungszeitpunkte bei Visiten, die der Patient in der Studie erreicht hat).</p> <p>DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; FAS: Full Analysis Set; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; Q1/Q3: Erstes/drittes Quartil; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Std: Standardabweichung.</p>						

## Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil

### *FKSI-DRS-Gesamtscore*

In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil betrug die mediane Beobachtungsdauer, die der Analyse des FKSI-DRS zugrunde liegt, im Interventionsarm 14,0 Monate und im Kontrollarm 8,4 Monate.

Der MMRM-Analyse entsprechend wies der FKSI-DRS-Gesamtscore während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert im Interventionsarm eine Verschlechterung von 1,2 Punkten gegenüber dem Ausgangswert und im Kontrollarm eine Verschlechterung von 1,1 Punkten gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (Hedges'  $g$  [95%-KI]: -0,05 [-0,20; 0,11];  $p=0,5572$ ).

Da die Bewertung des FKSI-DRS durch die Patienten im Kontrollarm möglicherweise unter dem Eindruck der unmittelbar vorhergehenden Sunitinib-Therapiepause erfolgte, ist eine Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten des Interventionsarms nicht auszuschließen.

Unter Verwendung der präspezifizierten MID von 3 Punkten zeigte sich bei der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des FKSI-DRS-Gesamtscore ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 1,37 [1,12; 1,66];  $p=0,0019$ ). Allerdings beruht dieses Ergebnis offenbar nicht auf dauerhaften Verschlechterungen; bei der Analyse der Zeit bis zur *endgültigen* Verschlechterung ergab sich dagegen unter Verwendung derselben MID ein umgekehrtes Bild: Der Anteil der Patienten, die eine endgültige Verschlechterung zeigten, betrug in beiden Studienarmen 28%, wobei jedoch die längere Beobachtungsdauer im Interventionsarm zu beachten ist. Die mediane Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung belief sich im Interventionsarm auf 25,0 Monate und im Kontrollarm auf 22,1 Monate. Die Ergebnisse der Cox-Regression zeigten bezüglich der Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung einen statistisch signifikanten Effekt zu Gunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 0,69 [0,53; 0,92];  $p=0,0102$ ).

Die Rücklaufquote für den FKSI-DRS-Gesamtscore bezogen auf die Anzahl der erwarteten Patienten pro Erhebungszeitpunkt lag während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen durchwegs über 90%. Durchschnittlich wurden die Daten für die Bestimmung des FKSI-DRS-Gesamtscores während der Behandlungsphase bei den Patienten im Interventionsarm bei 93% und bei den Patienten im Kontrollarm bei 94% der erwarteten Erhebungszeitpunkte erfasst.

### *Relevante Subskalen und Items*

Den MMRM-Analysen entsprechend zeigten sich weder bei den drei betrachteten Subskalen (FKSI-DRS-P, FKSI-DRS-E, FKSI-TSE) noch bei den Items „Ich habe Schmerzen“, „Ich habe Knochenschmerzen“ und „Ich bin erschöpft“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei dem Item „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms; allerdings schließt das für

Hedges'  $g$  berechnete 95%-Konfidenzintervall den Wert 0,2 mit ein, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Effektgröße im irrelevanten Bereich liegt.

### **Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil**

#### ***FKSI-DRS-Gesamtscore***

In der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil betrug die mediane Beobachtungsdauer, die der Analyse des FKSI-DRS zugrunde liegt, im Interventionsarm 9,2 Monate und im Kontrollarm 2,9 Monate.

Der MMRM-Analyse entsprechend wies der FKSI-DRS-Gesamtscore während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert im Interventionsarm eine Verbesserung von 2,2 Punkten gegenüber dem Ausgangswert und im Kontrollarm eine Verbesserung von 0,1 Punkten gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant, wobei nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Effektgröße im irrelevanten Bereich liegt (Hedges'  $g$  [95%-KI]: 0,49 [0,11; 0,87];  $p=0,0111$ ).

Da die Bewertung des FKSI-DRS durch die Patienten im Kontrollarm möglicherweise unter dem Eindruck der unmittelbar vorhergehenden Sunitinib-Therapiepause erfolgte, ist eine Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten des Interventionsarms nicht auszuschließen.

Bei der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des FKSI-DRS-Gesamtscore zeigte sich unter Verwendung der präspezifizierten MID von 3 Punkten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,74 [0,38; 1,44];  $p=0,3784$ ). Allerdings bezieht diese Analyse auch vorübergehende Verschlechterungen ein; bei der Analyse der Zeit bis zur *endgültigen* Verschlechterung ergab sich dagegen unter Verwendung derselben MID ein anderes Bild: Der Anteil der Patienten, die eine endgültige Verschlechterung zeigten, war zwar mit 15% im Interventionsarm und 20% im Kontrollarm in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, wobei jedoch die längere Beobachtungsdauer im Interventionsarm zu beachten ist. Die mediane Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung wurde in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht. Aus den Ergebnissen der Cox-Regression für die Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung ergibt sich ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 0,39 [0,16; 0,94];  $p=0,0303$ ).

Die Rücklaufquote für den FKSI-DRS-Gesamtscore bezogen auf die Anzahl der erwarteten Patienten pro Erhebungszeitpunkt lag während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen fast durchgängig über 90%. Durchschnittlich wurden die Daten für die Bestimmung des FKSI-DRS-Gesamtscores während der Behandlungsphase bei den Patienten im Interventionsarm bei 95% und bei den Patienten im Kontrollarm bei 89% der erwarteten Erhebungszeitpunkte erfasst.

#### ***Relevante Subskalen und Items***

Den MMRM-Analysen entsprechend zeigten sich weder bei den Subskalen FKSI-DRS-E und DRS-TSE noch bei den Items „Ich habe Knochenschmerzen“ und „Ich bin erschöpft“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.



Bei der Subskala FKSI-DRS-P sowie den Items „Ich habe Schmerzen“ und „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms; allerdings schließt das für Hedges' g berechnete 95%-Konfidenzintervall jeweils den Wert 0,2 mit ein, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Effektgrößen im irrelevanten Bereich liegen.

## **Gesamtpopulation**

### ***FKSI-DRS-Gesamtscore***

In der Gesamtpopulation der Studie JAVELIN Renal 101 betrug die mediane Beobachtungsdauer, die der Analyse des FKSI-DRS zugrunde liegt, im Interventionsarm 13,8 Monate und im Kontrollarm 7,1 Monate.

Der MMRM-Analyse entsprechend wies der FKSI-DRS-Gesamtscore während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert im Interventionsarm eine Verschlechterung von 0,8 Punkten gegenüber dem Ausgangswert und im Kontrollarm eine Verschlechterung von 1,0 Punkten gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (Hedges' g [95%-KI]: 0,05 [-0,09; 0,20]; p=0,4580).

Da die Bewertung des FKSI-DRS durch die Patienten im Kontrollarm möglicherweise unter dem Eindruck der unmittelbar vorhergehenden Sunitinib-Therapiepause erfolgte, ist eine Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten des Interventionsarms nicht auszuschließen.

Unter Verwendung der präspezifizierten MID von 3 Punkten zeigte sich bei der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des FKSI-DRS-Gesamtscore ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 1,27 [1,05; 1,53]; p=0,0116). Allerdings beruht dieses Ergebnis offenbar nicht auf dauerhaften Verschlechterungen; bei der Analyse der Zeit bis zur *endgültigen* Verschlechterung ergab sich dagegen unter Verwendung derselben MID ein umgekehrtes Bild: Der Anteil der Patienten, die eine endgültige Verschlechterung zeigten, betrug im Interventionsarm 26% und im Kontrollarm 27%, wobei jedoch die längere Beobachtungsdauer im Interventionsarm zu beachten ist. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung belief sich im Interventionsarm auf 26,3 Monate und im Kontrollarm auf 21,4 Monate. Die Ergebnisse der Cox-Regression bezüglich der Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung zeigen einen statistisch signifikanten Effekt zu Gunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 0,68 [0,52; 0,88]; p=0,0030).

Die Rücklaufquote für den FKSI-DRS-Gesamtscore bezogen auf die Anzahl der erwarteten Patienten pro Erhebungszeitpunkt lag während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen durchwegs über 90%. Durchschnittlich wurden die Daten für die Bestimmung des FKSI-DRS-Gesamtscores während der Behandlungsphase bei den Patienten in beiden Studienarmen bei jeweils 93% der erwarteten Erhebungszeitpunkte erfasst.

***Relevante Subskalen und Items***

Den MMRM-Analysen entsprechend zeigten sich weder bei den drei betrachteten Subskalen (FKSI-DRS-P, FKSI-DRS-E, FKSI-TSE) noch bei den Items „Ich habe Schmerzen“ und „Ich bin erschöpft“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei den Items „Ich habe Knochenschmerzen“ und „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms; allerdings schließt das für Hedges' g berechnete 95%-Konfidenzintervall jeweils den Wert 0,2 mit ein, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Effektgrößen im irrelevanten Bereich liegen.

*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.*

Da im vorliegenden Dossier nur eine einzige Studie für die Nutzenbewertung herangezogen wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert.

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert.

Aufgrund der Selbsteinschätzung durch die Patienten, die dem FKSI-DRS zugrunde liegt, ist davon auszugehen, dass die Studienergebnisse weitgehend relevante und hinreichend belastbare Erkenntnisse zur zu erwartenden Symptomatik von Patienten im Versorgungsalltag liefern.

**4.3.1.3.1.5 FKSI-19 – RCT**

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von FKSI-19

Studie	Operationalisierung
JAVELIN Renal 101	<p>Die Erhebung des FKSI-19 erfolgt in jedem Zyklus, d. h. alle 6 Wochen, jeweils am ersten Zyklustag vor allen anderen Studienmaßnahmen. Nach einem Behandlungsabbruch werden die Erhebungen jeweils auf denselben Tag wie die weiteren Tumorkontrolluntersuchungen gelegt. Der Gesamtscore des FKSI-19 wird nur berechnet, sofern mindestens die Hälfte der zum FKSI-19 gehörenden Items beantwortet wurde. Entsprechendes gilt auch für Subskalen des FKSI-19.</p> <p>Die Analyse des FKSI-19-Gesamtscores erfolgt basierend auf dem FAS unter Verwendung eines MMRM mit zufälligen Koeffizienten unter Berücksichtigung der gesamten Behandlungsphase. Als Kovariate umfasst das Modell die Baseline-Werte des FKSI-19-Gesamtscores sowie „Behandlung“, „Zeit“ (Anzahl der Tage von Studienbeginn bis zum Erhebungszeitpunkt als stetige Variable) sowie den Interaktionsterm „Zeit*Behandlung“; die Regressionskonstante (Intercept) sowie die „Zeit“ werden als zufällige Effekte betrachtet. Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen wird basierend auf dem Behandlungseffekt unter Verwendung eines Wald-Tests geprüft. Als maßgeblicher Effektschätzer wird Hedges' g herangezogen, berechnet basierend auf dem Least-Squares-Mean-Schätzer des Behandlungseffekts.</p> <p><u>Supportive Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptive Verlaufsdarstellung: Um den zeitlichen Verlauf der Lebensqualität während der Studie deskriptiv abzubilden, wird die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert anhand ihres Mittelwerts pro Erhebungszeitpunkt grafisch dargestellt.<sup>a</sup></li> <li>• Analyse der für die Lebensqualität relevanten Subskala FKSI-FWB: Für die Subskala FKSI-FWB erfolgt analog zum FKSI-19-Gesamtscore ein Vergleich der Behandlungsgruppen mittels MMRM-Analyse.</li> <li>• Betrachtung der Rücklaufquoten und der Compliance-Rate: Die „Rücklaufquote“ pro Erhebungszeitpunkt ist definiert als der Anteil der Patienten, für die mindestens die Hälfte der Items für den FKSI-19-Gesamtscore verfügbar ist, bezogen auf (i) die Gesamtzahl der Patienten im Behandlungsarm in der jeweiligen Patientenspopulation und (ii) die Anzahl der erwarteten Patienten im Behandlungsarm, bei denen der Fragebogen zu dem Erhebungszeitpunkt verfügbar sein sollte (d. h. Patienten, die die entsprechende Visite in der Studie erreicht haben). Ergänzend wird die „Compliance-Rate“ während der Behandlungsphase betrachtet; diese stellt ein zusammenfassendes Maß des Rücklaufs über die entsprechenden Erhebungszeitpunkte hinweg dar. Sie ist definiert als der Anteil der Erhebungszeitpunkte, bei denen für einen Patienten mindestens die Hälfte der Items für den FKSI-19-Gesamtscore verfügbar ist, bezogen auf die Anzahl der erwarteten Erhebungszeitpunkte, bei denen der Fragebogen des Patienten verfügbar sein sollte (also Erhebungszeitpunkte bei Visiten, die der Patient in der Studie erreicht hat). Die Compliance-Rate wird anhand deskriptiver Statistiken ausgewertet.</li> </ul>
<p>a: Für die Gesamtpopulation erfolgt die grafische Darstellung der Mittelwerte pro Erhebungszeitpunkt in Anhang 4-H. FAS: Full Analysis Set; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; FWB: Function and Well-Being Subscale; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures.</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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FKSI-19 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
JAVELIN Renal 101	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der FKSI-19 basiert auf einer Selbsteinschätzung der Patienten hinsichtlich relevanter Aspekte zur Lebensqualität. Aufgrund des offenen Studiendesigns erfolgt diese Einschätzung unverblindet.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Erhebung während der Behandlungsphase jeweils zu Beginn jedes sechswöchigen Zyklus und somit bei Patienten im Kontrollarm unmittelbar nach ihrer zweiwöchigen Pause der Sunitinib-Behandlung erfolgt. Aufgrund einer Verbesserung der therapiebedingten Symptomatik während der behandlungsfreien Zeit führen diese Erhebungszeitpunkte möglicherweise bei Patienten im Kontrollarm zu einer positiveren Bewertung der Lebensqualität im Rahmen des FKSI-19. Dies wird durch eine vorhergehende Untersuchung mit demselben Sunitinib-Behandlungsschema gestützt. Hier zeigten sich für den FKSI-DRS, FACT-G, FKSI-15 und EQ-5D während der vierwöchigen Behandlungsphase schlechtere Werte als während der zweiwöchigen Behandlungspause; der entsprechende Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant [51]. Ein entsprechender Effekt konnte auch in der Nivolumab/Ipilimumab-Studie CheckMate 214 beobachtet werden [52]. Die Ergebnisse zum FKSI-19 sind deshalb potenziell zu Gunsten des Kontrollarms verzerrt.

Durch die Verwendung des alle randomisierten Patienten umfassenden Full Analysis Set für die Analyse ist das ITT-Prinzip grundsätzlich adäquat umgesetzt, wenngleich ein Teil der Patienten aufgrund fehlenden Rücklaufs im Rahmen der MMRM-Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte. Dieser Anteil liegt insgesamt jedoch unter 5%.

Aufgrund der Erhebung unmittelbar nach der Sunitinib-Behandlungspause sowie der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts FKSI-19 als hoch eingestuft.

*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 4-49: Beobachtungsdauer für FKSI-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Renal 101 (FAS)	Günstiges/intermediäres Risikoprofil			Ungünstiges Risikoprofil			Gesamtpopulation		
	Avelumab + Axitinib (N=365)	Sunitinib (N=372)	Gesamt (N=737)	Avelumab + Axitinib (N=72)	Sunitinib (N=71)	Gesamt (N=143)	Avelumab + Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)	Gesamt (N=886)
<b>Beobachtungsdauer für FKSI-19<sup>a</sup> (Monate)</b>									
n (fehlende Angabe)	359 (6)	366 (6)	725 (12)	72 (0)	69 (2)	141 (2)	434 (8)	436 (8)	870 (16)
Mittel (Std)	13,61 (7,749)	9,94 (7,449)	11,76 (7,812)	9,84 (7,746)	4,82 (5,211)	7,38 (7,068)	12,99 (7,843)	9,12 (7,373)	11,05 (7,849)
Median	14,03	8,39	12,45	9,15	2,86	5,55	13,83	7,05	10,86
Min; Max	0,0; 29,1	0,0; 26,7	0,0; 29,1	0,0; 31,8	0,0; 19,5	0,0; 31,8	0,0; 31,8	0,0; 26,7	0,0; 31,8
<i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i> a: Dauer von der Randomisierung bis zum letzten berücksichtigten Erhebungszeitpunkt des FKSI-19 während der Behandlungsphase FAS: Full Analysis Set; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Std: Standardabweichung.									

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für FKSI-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		Differenz <sup>c</sup>
	N	Baseline Mittel (Std) <sup>a</sup> Δ LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>	N	Baseline Mittel (Std) <sup>a</sup> Δ LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
<b>FKSI-19-Gesamtscore (MMRM-Analyse)</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	326	60,9 (8,62) -3,03 [-3,79; -2,27]	318	59,2 (8,77) -2,90 [-3,71; -2,10]	-0,13 [-1,24; 0,98]; p=0,8225 -0,02 [-0,17; 0,14]; p=0,8224
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	61	52,1 (11,18) 2,98 [1,10; 4,86]	50	51,8 (10,13) -2,20 [-4,63; 0,24]	5,18 [2,12; 8,23]; p=0,0012 0,64 [0,26; 1,03]; p=0,0010
Gesamtpopulation (FAS)	390	59,5 (9,59) -2,24 [-2,94; -1,53]	369	58,2 (9,30) -2,85 [-3,62; -2,08]	0,61 [-0,43; 1,65]; p=0,2496 0,08 [-0,06; 0,23]; p=0,2499
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn</p> <p>b: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn während der Behandlungsphase (positive Werte entsprechen einer Verbesserung der Lebensqualität)</p> <p>c: Mittels MMRM geschätzte adjustierte (standardisierte) Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen während der Behandlungsphase</p> <p>FAS: Full Analysis Set; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Std: Standardabweichung.</p>					

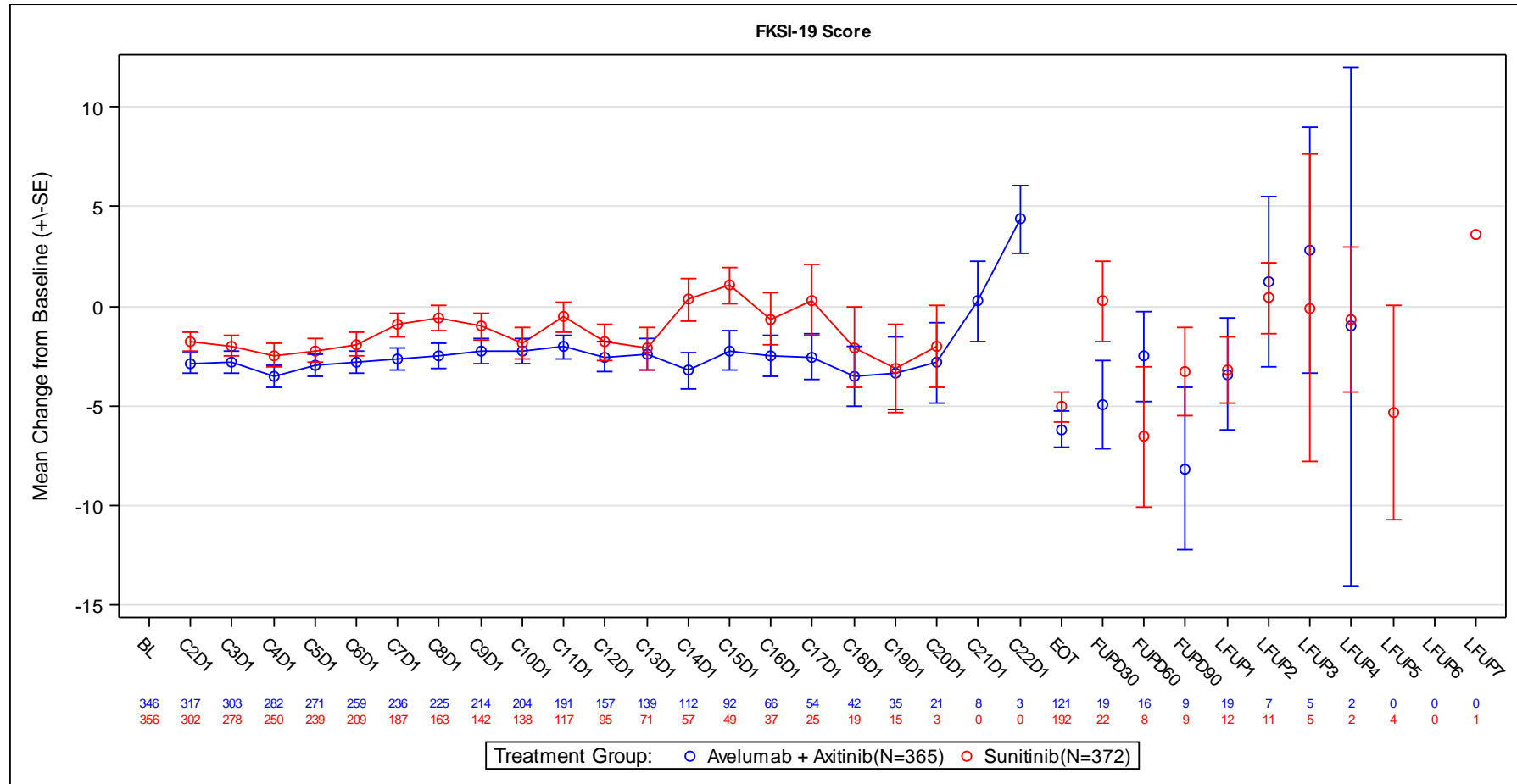


Abbildung 12: Verlaufsdarstellung für FKSI-19 in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung des Gesamtscores gegenüber Studienbeginn)

Hinweis: Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der Lebensqualität.

BL: Baseline; C: Zyklus; D: Tag; EOT: Behandlungsende; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; FUP: Short-Term-Follow-up; LFUP: Long-Term-Follow-up; SE: Standardfehler



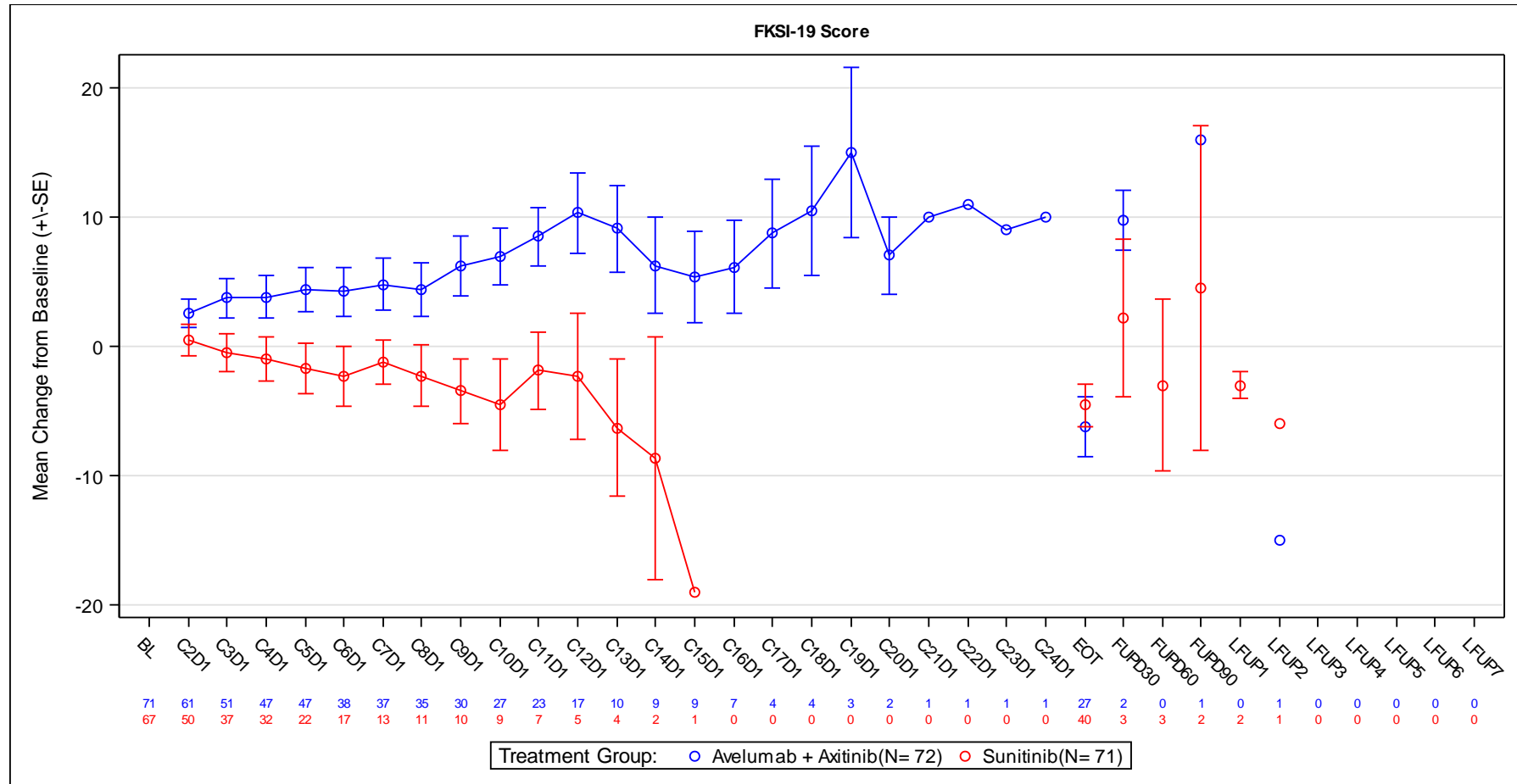


Abbildung 13: Verlaufsdarstellung für FKSI-19 in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung des Gesamtscores gegenüber Studienbeginn)

Hinweis: Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der Lebensqualität.

BL: Baseline; C: Zyklus; D: Tag; EOT: Behandlungsende; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; FUP: Short-Term-Follow-up; LFUP: Long-Term-Follow-up; SE: Standardfehler

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für FKSI-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse für die Subskala FWB)

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		Differenz <sup>c</sup>
	N	Baseline Mittel (Std) <sup>a</sup> Δ LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>	N	Baseline Mittel (Std) <sup>a</sup> Δ LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup>	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]; p-Wert
<b>FKSI-FWB (MMRM-Analyse)</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	325	7,7 (3,63) -0,39 [-0,64; -0,15]	318	7,2 (3,55) -0,37 [-0,63; -0,10]	-0,03 [-0,40; 0,34]; p=0,8722 -0,01 [-0,17; 0,14]; p=0,8721
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	61	5,4 (3,47) 0,16 [-0,49; 0,80]	50	5,9 (3,45) -0,98 [-1,80; -0,16]	1,13 [0,10; 2,17]; p=0,0321 0,42 [0,04; 0,80]; p=0,0306
Gesamtpopulation (FAS)	389	7,3 (3,69) -0,35 [-0,58; -0,11]	369	7,0 (3,55) -0,45 [-0,71; -0,20]	0,11 [-0,24; 0,45]; p=0,5405 0,04 [-0,10; 0,19]; p=0,5401
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung zu Studienbeginn</p> <p>b: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn während der Behandlungsphase (positive Werte entsprechen einer Verbesserung der Lebensqualität)</p> <p>c: Mittels MMRM geschätzte adjustierte (standardisierte) Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen während der Behandlungsphase</p> <p>FAS: Full Analysis Set; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; FWB: Function and Well-Being Subscale; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Std: Standardabweichung.</p>					

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für FKSI-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Rücklaufquote)

JAVELIN Renal 101	Zyklus	Avelumab + Axitinib		Sunitinib	
		Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)	Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)
<b>Rücklaufquote für den FKSI-19-Gesamtscore</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	Baseline	346/365 (94,8)	346/361 (95,8)	356/372 (95,7)	356/371 (96,0)
	Zyklus 2	330/365 (90,4)	330/342 (96,5)	310/372 (83,3)	310/329 (94,2)
	Zyklus 3	313/365 (85,8)	313/331 (94,6)	285/372 (76,6)	285/300 (95,0)
	Zyklus 4	292/365 (80,0)	292/310 (94,2)	257/372 (69,1)	257/272 (94,5)
	Zyklus 5	282/365 (77,3)	282/297 (94,9)	246/372 (66,1)	246/251 (98,0)
	Zyklus 6	268/365 (73,4)	268/282 (95,0)	215/372 (57,8)	215/224 (96,0)
	Zyklus 7	242/365 (66,3)	242/260 (93,1)	192/372 (51,6)	192/197 (97,5)
	Zyklus 8	233/365 (63,8)	233/250 (93,2)	168/372 (45,2)	168/174 (96,6)
	Zyklus 9	223/365 (61,1)	223/234 (95,3)	146/372 (39,2)	146/156 (93,6)
	Zyklus 10	211/365 (57,8)	211/222 (95,0)	143/372 (38,4)	143/147 (97,3)
	Zyklus 11	198/365 (54,2)	198/203 (97,5)	120/372 (32,3)	120/125 (96,0)
	Zyklus 12	164/365 (44,9)	164/172 (95,3)	99/372 (26,6)	99/104 (95,2)
	Zyklus 13	145/365 (39,7)	145/149 (97,3)	75/372 (20,2)	75/78 (96,2)
	Zyklus 14	117/365 (32,1)	117/121 (96,7)	60/372 (16,1)	60/63 (95,2)
	Zyklus 15	98/365 (26,8)	98/100 (98,0)	51/372 (13,7)	51/52 (98,1)
	Zyklus 16	70/365 (19,2)	70/74 (94,6)	39/372 (10,5)	39/40 (97,5)

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

JAVELIN Renal 101	Zyklus	Avelumab + Axitinib		Sunitinib	
		Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)	Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)
	Zyklus 17	58/365 (15,9)	58/59 (98,3)	27/372 (7,3)	27/27 (100,0)
	Zyklus 18	45/365 (12,3)	45/46 (97,8)	20/372 (5,4)	20/20 (100,0)
	Zyklus 19	37/365 (10,1)	37/39 (94,9)	16/372 (4,3)	16/16 (100,0)
	Zyklus 20	21/365 (5,8)	21/21 (100,0)	4/372 (1,1)	4/4 (100,0)
	Zyklus 21	8/365 (2,2)	8/8 (100,0)	0/372 (0)	0/0
	Zyklus 22	3/365 (0,8)	3/3 (100,0)	0/372 (0)	0/0
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	Baseline	71/72 (98,6)	71/72 (98,6)	67/71 (94,4)	67/71 (94,4)
	Zyklus 2	62/72 (86,1)	62/63 (98,4)	52/71 (73,2)	52/54 (96,3)
	Zyklus 3	52/72 (72,2)	52/56 (92,9)	38/71 (53,5)	38/42 (90,5)
	Zyklus 4	48/72 (66,7)	48/53 (90,6)	32/71 (45,1)	32/33 (97,0)
	Zyklus 5	47/72 (65,3)	47/49 (95,9)	23/71 (32,4)	23/25 (92,0)
	Zyklus 6	39/72 (54,2)	39/42 (92,9)	17/71 (23,9)	17/18 (94,4)
	Zyklus 7	37/72 (51,4)	37/40 (92,5)	13/71 (18,3)	13/14 (92,9)
	Zyklus 8	35/72 (48,6)	35/36 (97,2)	11/71 (15,5)	11/12 (91,7)
	Zyklus 9	31/72 (43,1)	31/33 (93,9)	10/71 (14,1)	10/10 (100,0)
	Zyklus 10	28/72 (38,9)	28/29 (96,6)	9/71 (12,7)	9/9 (100,0)
	Zyklus 11	24/72 (33,3)	24/25 (96,0)	7/71 (9,9)	7/7 (100,0)
	Zyklus 12	18/72 (25,0)	18/19 (94,7)	5/71 (7,0)	5/5 (100,0)

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

JAVELIN Renal 101	Zyklus	Avelumab + Axitinib		Sunitinib	
		Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)	Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)
	Zyklus 13	11/72 (15,3)	11/13 (84,6)	4/71 (5,6)	4/4 (100,0)
	Zyklus 14	10/72 (13,9)	10/11 (90,9)	2/71 (2,8)	2/2 (100,0)
	Zyklus 15	10/72 (13,9)	10/10 (100,0)	1/71 (1,4)	1/1 (100,0)
	Zyklus 16	8/72 (11,1)	8/8 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 17	5/72 (6,9)	5/5 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 18	5/72 (6,9)	5/5 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 19	4/72 (5,6)	4/4 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 20	2/72 (2,8)	2/2 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 21	1/72 (1,4)	1/1 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 22	1/72 (1,4)	1/1 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 23	1/72 (1,4)	1/1 (100,0)	0/71 (0)	0/0
	Zyklus 24	1/72 (1,4)	1/1 (100,0)	0/71 (0)	0/0
Gesamtpopulation (FAS)	Baseline	420/442 (95,0)	420/437 (96,1)	424/444 (95,5)	424/443 (95,7)
	Zyklus 2	395/442 (89,4)	395/408 (96,8)	363/444 (81,8)	363/384 (94,5)
	Zyklus 3	366/442 (82,8)	366/390 (93,8)	324/444 (73,0)	324/343 (94,5)
	Zyklus 4	343/442 (77,6)	343/366 (93,7)	290/444 (65,3)	290/306 (94,8)
	Zyklus 5	331/442 (74,9)	331/349 (94,8)	269/444 (60,6)	269/276 (97,5)
	Zyklus 6	310/442 (70,1)	310/327 (94,8)	232/444 (52,3)	232/242 (95,9)

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

JAVELIN Renal 101	Zyklus	Avelumab + Axitinib		Sunitinib	
		Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)	Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)
	Zyklus 7	281/442 (63,6)	281/303 (92,7)	205/444 (46,2)	205/211 (97,2)
	Zyklus 8	271/442 (61,3)	271/289 (93,8)	179/444 (40,3)	179/186 (96,2)
	Zyklus 9	257/442 (58,1)	257/270 (95,2)	156/444 (35,1)	156/166 (94,0)
	Zyklus 10	241/442 (54,5)	241/253 (95,3)	152/444 (34,2)	152/156 (97,4)
	Zyklus 11	224/442 (50,7)	224/230 (97,4)	127/444 (28,6)	127/132 (96,2)
	Zyklus 12	183/442 (41,4)	183/192 (95,3)	104/444 (23,4)	104/109 (95,4)
	Zyklus 13	157/442 (35,5)	157/163 (96,3)	79/444 (17,8)	79/82 (96,3)
	Zyklus 14	128/442 (29,0)	128/133 (96,2)	62/444 (14,0)	62/65 (95,4)
	Zyklus 15	108/442 (24,4)	108/110 (98,2)	52/444 (11,7)	52/53 (98,1)
	Zyklus 16	78/442 (17,6)	78/82 (95,1)	39/444 (8,8)	39/40 (97,5)
	Zyklus 17	63/442 (14,3)	63/64 (98,4)	27/444 (6,1)	27/27 (100,0)
	Zyklus 18	50/442 (11,3)	50/51 (98,0)	20/444 (4,5)	20/20 (100,0)
	Zyklus 19	41/442 (9,3)	41/43 (95,3)	16/444 (3,6)	16/16 (100,0)
	Zyklus 20	23/442 (5,2)	23/23 (100,0)	4/444 (0,9)	4/4 (100,0)
	Zyklus 21	9/442 (2,0)	9/9 (100,0)	0/444 (0)	0/0
	Zyklus 22	4/442 (0,9)	4/4 (100,0)	0/444 (0)	0/0
	Zyklus 23	1/442 (0,2)	1/1 (100,0)	0/444 (0)	0/0
	Zyklus 24	1/442 (0,2)	1/1 (100,0)	0/444 (0)	0/0

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

JAVELIN Renal 101	Zyklus	Avelumab + Axitinib		Sunitinib	
		Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)	Rücklauf/Gesamtzahl (%)	Rücklauf/Patienten pro Visite (%)
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>FAS: Full Analysis Set; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p>					

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für FKSI-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Compliance-Rate)

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib			Sunitinib		
	n (fehlende Angabe)	Mittel (Std)	Median Q1; Q3	n (fehlende Angabe)	Mittel (Std)	Median Q1; Q3
<b>Compliance-Rate (%) für den FKSI-19-Gesamtscore<sup>a</sup></b>						
Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	361 (4)	93,0 (14,73)	100,0 93,3; 100,0	371 (1)	93,6 (15,56)	100,0 94,7; 100,0
Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	72 (0)	94,7 (12,56)	100,0 100,0; 100,0	71 (0)	89,3 (22,85)	100,0 93,3; 100,0
Gesamtpopulation (FAS)	437 (5)	93,0 (15,06)	100,0 93,3; 100,0	443 (1)	93,0 (16,97)	100,0 94,7; 100,0
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Anteil der Erhebungszeitpunkte während der Behandlungsphase, bei denen für einen Patienten die notwendigen Daten für die Berechnung des FKSI-19-Gesamtscores erfasst wurden (d. h. mindestens die Hälfte der zugehörigen Items), bezogen auf die Anzahl der erwarteten Erhebungszeitpunkte (also Erhebungszeitpunkte bei Visiten, die der Patient in der Studie erreicht hat)</p> <p>FAS: Full Analysis Set; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; Q1/Q3: Erstes/drittes Quartil; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Std: Standardabweichung.</p>						



## **Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil**

### ***FKSI-19-Gesamtscore***

In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil betrug die mediane Beobachtungsdauer, die der Analyse des FKSI-19 zugrunde liegt, im Interventionsarm 14,0 Monate und im Kontrollarm 8,4 Monate.

Der MMRM-Analyse entsprechend wies der FKSI-19-Gesamtscore während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert im Interventionsarm eine Verschlechterung von 3,0 Punkten gegenüber dem Ausgangswert und im Kontrollarm eine Verschlechterung von 2,9 Punkten gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (Hedges' g [95%-KI]: -0,02 [-0,17; 0,14]; p=0,8224).

Da die Bewertung des FKSI-19 durch die Patienten im Kontrollarm möglicherweise unter dem Eindruck der unmittelbar vorhergehenden Sunitinib-Therapiepause erfolgte, ist eine Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten des Interventionsarms nicht auszuschließen.

Die Rücklaufquote für den FKSI-19-Gesamtscore bezogen auf die Anzahl der erwarteten Patienten pro Erhebungszeitpunkt lag während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen durchwegs über 90%. Durchschnittlich wurden die Daten für die Bestimmung des FKSI-19-Gesamtscores während der Behandlungsphase bei den Patienten im Interventionsarm bei 93% und bei den Patienten im Kontrollarm bei 94% der erwarteten Erhebungszeitpunkte erfasst.

### ***Subskala FKSI-FWB***

Bei der Subskala FKSI-FWB zeigte sich der MMRM-Analyse entsprechend ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

## **Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil**

### ***FKSI-19-Gesamtscore***

In der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil betrug die mediane Beobachtungsdauer, die der Analyse des FKSI-19 zugrunde liegt, im Interventionsarm 9,2 Monate und im Kontrollarm 2,9 Monate.

Der MMRM-Analyse entsprechend wies der FKSI-19-Gesamtscore während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert im Interventionsarm eine Verbesserung von 3,0 Punkten gegenüber dem Ausgangswert und im Kontrollarm eine Verschlechterung von 2,2 Punkten gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant und ist zudem als klinisch relevant einzustufen (Hedges' g [95%-KI]: 0,64 [0,26; 1,03]; p=0,0010).

Da die Bewertung des FKSI-19 durch die Patienten im Kontrollarm möglicherweise unter dem Eindruck der unmittelbar vorhergehenden Sunitinib-Therapiepause erfolgte, ist eine Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten des Interventionsarms nicht auszuschließen.

Die Rücklaufquote für den FKSI-19-Gesamtscore bezogen auf die Anzahl der erwarteten Patienten pro Erhebungszeitpunkt lag während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen fast durchgängig über 90%. Durchschnittlich wurden die Daten für die Bestimmung des FKSI-19-Gesamtscores während der Behandlungsphase bei den Patienten im Interventionsarm bei 95% und bei den Patienten im Kontrollarm bei 89% der erwarteten Erhebungszeitpunkte erfasst.

### ***Subskala FKSI-FWB***

Bei der Subskala FKSI-FWB zeigte sich der MMRM-Analyse entsprechend ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms; allerdings schließt das für Hedges' g berechnete 95%-Konfidenzintervall den Wert 0,2 mit ein, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Effektgröße im irrelevanten Bereich liegt.

## **Gesamtpopulation**

### ***FKSI-19-Gesamtscore***

In der Gesamtpopulation der Studie JAVELIN Renal 101 betrug die mediane Beobachtungsdauer, die der Analyse der FKSI-19 zugrunde liegt, im Interventionsarm 13,8 Monate und im Kontrollarm 7,1 Monate.

Der MMRM-Analyse entsprechend wies der FKSI-19-Gesamtscore während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert im Interventionsarm eine Verschlechterung von 2,2 Punkten gegenüber dem Ausgangswert und im Kontrollarm eine Verschlechterung von 2,9 Punkten gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (Hedges' g [95%-KI]: 0,08 [-0,06; 0,23]; p=0,2499).

Da die Bewertung des FKSI-19 durch die Patienten im Kontrollarm möglicherweise unter dem Eindruck der unmittelbar vorhergehenden Sunitinib-Therapiepause erfolgte, ist eine Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten des Interventionsarms nicht auszuschließen.

Die Rücklaufquote für den FKSI-19-Gesamtscore bezogen auf die Anzahl der erwarteten Patienten pro Erhebungszeitpunkt lag während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen durchwegs über 90%. Durchschnittlich wurden die Daten für die Bestimmung des FKSI-19-Gesamtscores während der Behandlungsphase bei den Patienten in beiden Studienarmen bei 93% der erwarteten Erhebungszeitpunkte erfasst.

### ***Subskala FKSI-FWB***

Bei der Subskala FKSI-FWB zeigte sich der MMRM-Analysen entsprechend ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

*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.*

Da im vorliegenden Dossier nur eine einzige Studie für die Nutzenbewertung herangezogen wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert.

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert.

Aufgrund der Selbsteinschätzung durch die Patienten, die dem FKSI-19 zugrunde liegt, ist davon auszugehen, dass die Studienergebnisse weitgehend relevante und hinreichend belastbare Erkenntnisse zur zu erwartenden Lebensqualität von Patienten im Versorgungsalltag liefern.

**4.3.1.3.1.6 Sicherheit – RCT**

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
JAVELIN Renal 101	<p>UE werden bei jeder Visite (d. h. am 1., 15. und 29. Tag jedes 6-Wochen Zyklus) dokumentiert und unter Verwendung der NCI-CTCAE Version 4.03 klassifiziert. Mit Beginn des zweiten Zyklus werden die Abfragen am 15. und 29. Tag im Kontrollarm durch ein standardisiertes Telefonat (z. B. durch einen Pfleger) durchgeführt, sofern der Patient das Studienzentrum nicht aus einem anderen Grund persönlich besucht. Im Interventionsarm steht diese Möglichkeit nur Patienten zur Verfügung, die Avelumab abgebrochen haben, die Therapie mit Axitinib aber noch weiterführen.</p> <p>Die Auswertungen der UE umfassen ausschließlich Ereignisse, die während der Behandlungsphase erstmals auftraten oder sich verschlechterten (Treatment-emergent Adverse Events); dementsprechend werden Ereignisse ab dem Tag der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis berücksichtigt oder bis zum Beginn einer Folgetherapie (sofern dieser früher erfolgte). Die Auswertungen der UE umfassen ausschließlich Ereignisse, die während oder in einem begrenzten Zeitraum nach der Behandlungsphase erstmals auftraten oder sich verschlechterten (Treatment-emergent Adverse Events); dementsprechend werden Ereignisse ab dem Tag der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis oder bis zum Beginn einer Folgetherapie berücksichtigt (je nachdem welcher Zeitpunkt früher liegt).</p> <p>Die Kodierung der unterschiedlichen Symptome bzw. Diagnosen erfolgte anhand von MedDRA Version 21.0.</p> <p>Als UE von besonderem Interesse werden Immunvermittelte UE und Infusionsbedingte Reaktionen betrachtet (siehe Definition in Anhang 4-G).</p> <p>UE der folgenden Unterteilung entsprechend ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Analyse der „Gesamtraten“ (ohne Unterteilung nach SOC/PT) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UE insgesamt</li> <li>○ Schwere UE (NCI-CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>○ Schwerwiegende UE</li> <li>○ Zum Therapieabbruch führende UE <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abbruch von Avelumab oder Axitinib versus Abbruch von Sunitinib</li> <li>▪ Abbruch von Avelumab und Axitinib versus Abbruch von Sunitinib</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>– Analyse der UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Immunvermittelte UE <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Immunvermittelte UE insgesamt</li> <li>▪ Schwere Immunvermittelte UE (NCI-CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>▪ Schwerwiegende Immunvermittelte UE</li> </ul> </li> <li>○ Infusionsbedingte Reaktionen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infusionsbedingte Reaktionen insgesamt</li> <li>▪ Schwere Infusionsbedingte Reaktionen (NCI-CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>▪ Schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktionen</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>– Separate Analysen pro SOC/PT<sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ SOC/PT für häufige UE, die bei <math>\geq 10\%</math> der Patienten in einem Studienarm oder <math>\geq 10</math> Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>○ SOC/PT für häufige schwere UE (NCI-CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), die bei <math>\geq 5\%</math> der Patienten in einem Studienarm oder <math>\geq 10</math> Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>○ SOC/PT für häufige schwerwiegende UE, die bei <math>\geq 5\%</math> der Patienten in einem Studienarm oder <math>\geq 10</math> Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</li> </ul> </li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Analyse der verschiedenen UE erfolgt unter Verwendung des Safety Analysis Sets. Jedes UE wird dabei im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse untersucht, basierend auf der Zeit, bis das entsprechende UE beim Patienten erstmals auftritt. Patienten, bei denen bis 30 Tage nach der letzten Dosis bzw. bis zum Beginn einer Folgetherapie kein Ereignis aufgetreten ist, werden ab dem jeweiligen Zeitpunkt zensiert.</p> <p style="text-align: center;">Zeit bis zum ersten UE in Monaten = [(Startdatum des ersten relevanten Ereignisses) – (Datum der Randomisierung + 1)] / 30,4375</p> <p>Der Behandlungseffekt wird als HR inkl. 95%-KI mittels Cox-Regression berechnet und unter Verwendung eines Log-Rank-Tests geprüft.<sup>b</sup> Ergänzend werden Kaplan-Meier-Analysen dargestellt.<sup>c</sup></p> <p><u>Supportive Analysen<sup>d</sup></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Detailbetrachtung zum Therapieabbruch führender UE: Zum Therapieabbruch führende UE werden im Rahmen einer Häufigkeitstabelle auf SOC/PT-Ebene deskriptiv dargelegt.</li> <li>• Analyse unter Ausschluss krankheitsbezogener UE: Krankheitsbezogene UE werden anhand einer Liste bestimmter PT definiert, die post hoc auf Basis medizinischer Expertise erstellt wurde. Die Analyse unter Ausschluss krankheitsbezogener Ereignisse erfolgt analog zur primär relevanten Analyse auf Basis der Zeit bis zum ersten entsprechenden UE. Dabei werden folgende UE als „Gesamtrate“ betrachtet (ohne Unterteilung nach SOC/PT): <ul style="list-style-type: none"> <li>– UE insgesamt</li> <li>– Schwere UE</li> <li>– Schwerwiegende UE</li> </ul> </li> </ul>
	<p>a: Im Ergebnisteil werden alle SOC/PT dargestellt, für die das Hazard Ratio aus dem Cox-Regressionsmodell oder der p-Wert aus dem Log-Rank-Test statistische Signifikanz aufweisen. Sofern innerhalb einer SOC, für die selbst kein signifikantes Ergebnis vorliegt, signifikante PT enthalten sind, ist diese SOC zwar in den Ergebnistabellen aufgeführt, jedoch entsprechend gekennzeichnet. Tabellen der häufigen SOC/PT ohne Einschränkung auf statistisch signifikante Ereignisse finden sich in Anhang 4-H.</p> <p>b: Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde im Ergebnisteil auf die Darstellung des RR, OR und RD verzichtet; eine tabellarische Darstellung der UE inkl. aller Effektmaße findet sich jedoch Anhang 4-H.</p> <p>c: Die Kaplan-Meier-Kurven sind für die Gesamtraten der UE und die UE von besonderem Interesse in Anhang 4-H dargestellt.</p> <p>d: Die Darstellung der supportiven Analysen erfolgt anhand der Ausgabe der statistischen Analysesoftware in Anhang 4-I.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse.</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 4-55: 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
JAVELIN Renal 101	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Weder die Patienten noch die Prüfarzte oder sonstiges an der Erfassung der unerwünschten Ereignisse beteiligtes Studienpersonal unterliegen einer Verblindung. Dennoch wird aufgrund der objektiven und standardisierten Kriterien, die bei der Erfassung unerwünschter Ereignisse sowie der Klassifizierung nach NCI-CTCAE Anwendung finden, nicht von einer relevanten Verzerrung ausgegangen.

Die Analyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse basiert auf dem Safety Analysis Set, das alle Patienten entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation umfasst und sich nur geringfügig von dem Full Analysis Set unterscheidet, das alle Patienten entsprechend der Randomisierung betrachtet (siehe dazu Beschreibung der eingeschlossenen Patienten in Abschnitt 4.3.1.2.1). Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist daher auszugehen. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen in Bezug auf die für die Nutzenbewertung als primär relevant herangezogene Analyse für Unerwünschte Ereignisse nicht. Von einer potenziellen Verzerrung, die durch die Nichtberücksichtigung post hoc ausgewählter krankheitsbedingter unerwünschter Ereignisse bedingt wird, ist lediglich die entsprechende supportive Analyse betroffen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird somit als niedrig eingestuft.

*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: Beobachtungsdauer für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

JAVELIN Renal 101 (Safety Analysis Set)	Günstiges/intermediäres Risikoprofil			Ungünstiges Risikoprofil			Gesamtpopulation		
	Avelumab + Axitinib (N=358)	Sunitinib (N=368)	Gesamt (N=726)	Avelumab + Axitinib (N=72)	Sunitinib (N=70)	Gesamt (N=142)	Avelumab + Axitinib (N=434)	Sunitinib (N=439)	Gesamt (N=873)
<b>Beobachtungsdauer für Unerwünschte Ereignisse<sup>a</sup> (Monate)</b>									
n (fehlende Angabe)	358 (0)	368 (0)	726 (0)	72 (0)	70 (0)	142 (0)	434 (0)	439 (0)	873 (0)
Mittel (Std)	14,71 (7,460)	11,10 (7,237)	12,88 (7,562)	10,88 (7,504)	6,26 (5,235)	8,60 (6,865)	14,05 (7,583)	10,31 (7,168)	12,17 (7,606)
Median	15,24	10,00	13,36	9,84	4,53	6,34	14,52	8,80	12,02
Min; Max	0,1; 30,3	1,1; 27,5	0,1; 30,3	1,1; 32,2	0,5; 21,4	0,5; 32,2	0,1; 32,2	0,5; 27,5	0,1; 32,2
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Dauer von der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis oder dem Beginn einer Folgetherapie (sofern dieser Beginn auf einen früheren Zeitpunkt fällt)</p> <p>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Std: Standardabweichung.</p>									

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtraten)

JAVELIN Renal 101 (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Unerwünschte Ereignisse insgesamt</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil	357/358 (99,7)	0,1 [0,1; 0,1]	366/368 (99,5)	0,3 [0,2; 0,3]	1,10 [0,94; 1,29]; p=0,2315
Ungünstiges Risikoprofil	72/72 (100,0)	0,1 [0,0; 0,2]	69/70 (98,6)	0,2 [0,2; 0,3]	1,10 [0,76; 1,60]; p=0,6051
Gesamtpopulation	433/434 (99,8)	0,1 [0,1; 0,1]	436/439 (99,3)	0,3 [0,2; 0,3]	1,11 [0,96; 1,29]; p=0,1498
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad ≥3)</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil	273/358 (76,3)	2,8 [2,3; 4,1]	286/368 (77,7)	2,3 [1,8; 3,1]	0,83 [0,70; 0,99]; p=0,0338
Ungünstiges Risikoprofil	59/72 (81,9)	1,9 [1,4; 3,1]	49/70 (70,0)	2,2 [1,4; 3,8]	1,05 [0,72; 1,55]; p=0,7899
Gesamtpopulation	336/434 (77,4)	2,8 [2,1; 3,3]	335/439 (76,3)	2,3 [1,8; 2,9]	0,87 [0,75; 1,02]; p=0,0859



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

JAVELIN Renal 101 (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil	138/358 (38,5)	25,0 [19,2; NE]	111/368 (30,2)	26,3 [22,8; NE]	1,06 [0,83; 1,37]; p=0,6336
Ungünstiges Risikoprofil	40/72 (55,6)	8,0 [3,5; 14,7]	35/70 (50,0)	5,6 [2,5; 10,3]	0,84 [0,53; 1,33]; p=0,4589
Gesamtpopulation	180/434 (41,5)	23,6 [18,4; NE]	146/439 (33,3)	26,3 [22,8; NE]	1,04 [0,83; 1,29]; p=0,7565
<b>Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse (Abbruch von Avelumab oder Axitinib versus Sunitinib)</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil	86/358 (24,0)	NE [NE; NE]	49/368 (13,3)	NE [NE; NE]	1,69 [1,19; 2,40]; p=0,0032
Ungünstiges Risikoprofil	29/72 (40,3)	16,9 [9,0; NE]	13/70 (18,6)	NE [10,3; NE]	1,81 [0,93; 3,51]; p=0,0754
Gesamtpopulation	116/434 (26,7)	NE [NE; NE]	62/439 (14,1)	NE [NE; NE]	1,75 [1,28; 2,38]; p=0,0003
<b>Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse (Abbruch von Avelumab und Axitinib versus Sunitinib)</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil	29/358 (8,1)	NE [NE; NE]	49/368 (13,3)	NE [NE; NE]	0,53 [0,33; 0,83]; p=0,0053
Ungünstiges Risikoprofil	12/72 (16,7)	NE [NE; NE]	13/70 (18,6)	NE [10,3; NE]	0,60 [0,27; 1,34]; p=0,2081
Gesamtpopulation	41/434 (9,4)	NE [NE; NE]	62/439 (14,1)	NE [NE; NE]	0,56 [0,38; 0,83]; p=0,0038

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

JAVELIN Renal 101 (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	

Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)

JAVELIN Renal 101 (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil	162/358 (45,3)	17,3 [11,1; 24,4]	17/368 (4,6)	NE [NE; NE]	11,00 [6,67; 18,15]; p<0,0001
Ungünstiges Risikoprofil	30/72 (41,7)	11,2 [5,5; NE]	3/70 (4,3)	NE [NE; NE]	9,79 [2,98; 32,14]; p<0,0001
Gesamtpopulation	195/434 (44,9)	16,6 [10,9; 22,0]	20/439 (4,6)	NE [NE; NE]	10,93 [6,90; 17,33]; p<0,0001
<b>Schwere Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad ≥3)</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil	44/358 (12,3)	NE [NE; NE]	1/368 (0,3)	NE [NE; NE]	38,40 [5,29; 278,76]; p<0,0001
Ungünstiges Risikoprofil	9/72 (12,5)	NE [NE; NE]	0/70 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB
Gesamtpopulation	53/434 (12,2)	NE [NE; NE]	1/439 (0,2)	NE [NE; NE]	44,78 [6,20; 323,50]; p<0,0001

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

JAVELIN Renal 101 (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Schwerwiegende Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil	21/358 (5,9)	NE [NE; NE]	0/368 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB
Ungünstiges Risikoprofil	9/72 (12,5)	NE [NE; NE]	0/70 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB
Gesamtpopulation	30/434 (6,9)	NE [NE; NE]	0/439 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB
<i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i> HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.					

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Infusionsbedingte Reaktionen)

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Infusionsbedingte Reaktionen</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil	100/358 (27,9)	NE [NE; NE]	0/368 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB
Ungünstiges Risikoprofil	23/72 (31,9)	NE [NE; NE]	0/70 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB
Gesamtpopulation	124/434 (28,6)	NE [NE; NE]	0/439 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB
<b>Schwere Infusionsbedingte Reaktionen (NCI-CTCAE-Grad ≥3)</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil	3/358 (0,8)	NE [NE; NE]	0/368 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB
Ungünstiges Risikoprofil	4/72 (5,6)	NE [NE; NE]	0/70 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB
Gesamtpopulation	7/434 (1,6)	NE [NE; NE]	0/439 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB

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

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktionen</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil	4/358 (1,1)	NE [NE; NE]	0/368 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB
Ungünstiges Risikoprofil	2/72 (2,8)	NE [NE; NE]	0/70 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB
Gesamtpopulation	6/434 (1,4)	NE [NE; NE]	0/439 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p>					

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige Ereignisse, die bei  $\geq 10\%$  der Patienten in einem Studienarm oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen auf SOC/PT-Ebene<sup>a</sup></b>					
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	310/358 (86,6)	1,4 [1,0; 1,6]	310/368 (84,2)	0,6 [0,5; 0,7]	0,83 [0,71; 0,98]; p=0,0245
PT Übelkeit	135/358 (37,7)	NE [21,2; NE]	152/368 (41,3)	NE [9,7; NE]	0,76 [0,60; 0,96]; p=0,0190
PT Dyspepsie	33/358 (9,2)	NE [NE; NE]	79/368 (21,5)	NE [NE; NE]	0,34 [0,23; 0,51]; p<0,0001
PT Mundtrockenheit	38/358 (10,6)	NE [NE; NE]	20/368 (5,4)	NE [NE; NE]	1,76 [1,02; 3,02]; p=0,0392
PT Gastroösophageale Refluxerkrankung	13/358 (3,6)	NE [NE; NE]	36/368 (9,8)	NE [NE; NE]	0,31 [0,16; 0,58]; p=0,0001
PT Hämorrhoiden	14/358 (3,9)	NE [NE; NE]	24/368 (6,5)	NE [NE; NE]	0,51 [0,26; 0,99]; p=0,0427
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	SOC nicht signifikant				
PT Schüttelfrost	63/358 (17,6)	NE [NE; NE]	33/368 (9,0)	NE [NE; NE]	2,00 [1,30; 3,06]; p=0,0012
PT Unwohlsein	11/358 (3,1)	NE [NE; NE]	21/368 (5,7)	NE [NE; NE]	0,47 [0,23; 0,99]; p=0,0409

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	10/358 (2,8)	NE [NE; NE]	18/368 (4,9)	NE [NE; NE]	0,45 [0,21; 0,99]; p=0,0411
PT Gesichtssödem	3/358 (0,8)	NE [NE; NE]	15/368 (4,1)	NE [NE; NE]	0,17 [0,05; 0,60]; p=0,0017
<b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	SOC nicht signifikant				
PT Pruritus	65/358 (18,2)	NE [NE; NE]	23/368 (6,2)	NE [NE; NE]	2,64 [1,64; 4,25]; p<0,0001
PT Änderungen der Haarfarbe	2/358 (0,6)	NE [NE; NE]	25/368 (6,8)	NE [NE; NE]	0,07 [0,02; 0,31]; p<0,0001
PT gelbe Hautfarbe	1/358 (0,3)	NE [NE; NE]	24/368 (6,5)	NE [NE; NE]	0,04 [0,01; 0,30]; p<0,0001
PT nächtliche Schweißausbrüche	17/358 (4,7)	NE [NE; NE]	7/368 (1,9)	NE [NE; NE]	2,36 [0,98; 5,70]; p=0,0491
PT Exfoliation der Haut	6/358 (1,7)	NE [NE; NE]	16/368 (4,3)	NE [NE; NE]	0,32 [0,12; 0,82]; p=0,0120
PT Hautverfärbung	2/358 (0,6)	NE [NE; NE]	14/368 (3,8)	NE [NE; NE]	0,12 [0,03; 0,54]; p=0,0010
PT Blase	11/358 (3,1)	NE [NE; NE]	2/368 (0,5)	NE [NE; NE]	4,96 [1,10; 22,41]; p=0,0209
PT Pruritus generalisiert	11/358 (3,1)	NE [NE; NE]	1/368 (0,3)	NE [NE; NE]	9,96 [1,28; 77,33]; p=0,0067



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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT schwellendes Gesicht	2/358 (0,6)	NE [NE; NE]	10/368 (2,7)	NE [NE; NE]	0,17 [0,04; 0,78]; p=0,0098
<b>SOC Untersuchungen</b>	SOC nicht signifikant				
PT Gewicht erniedrigt	81/358 (22,6)	NE [NE; NE]	33/368 (9,0)	NE [NE; NE]	2,32 [1,55; 3,48]; p<0,0001
PT Alaninaminotransferase erhöht	70/358 (19,6)	NE [NE; NE]	42/368 (11,4)	NE [NE; NE]	1,53 [1,04; 2,24]; p=0,0288
PT Thrombozytenzahl vermindert	6/358 (1,7)	NE [NE; NE]	54/368 (14,7)	NE [NE; NE]	0,10 [0,04; 0,24]; p<0,0001
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	4/358 (1,1)	NE [NE; NE]	42/368 (11,4)	NE [NE; NE]	0,08 [0,03; 0,22]; p<0,0001
PT Auswurfraction verkleinert	30/358 (8,4)	NE [NE; NE]	13/368 (3,5)	NE [NE; NE]	1,99 [1,03; 3,83]; p=0,0355
PT Leukozytenzahl erniedrigt	3/358 (0,8)	NE [NE; NE]	31/368 (8,4)	NE [NE; NE]	0,08 [0,03; 0,28]; p<0,0001
PT Lymphozytenzahl erniedrigt	1/358 (0,3)	NE [NE; NE]	15/368 (4,1)	NE [NE; NE]	0,06 [0,01; 0,48]; p=0,0003
PT Kortikotropin im Blut erhöht	14/358 (3,9)	NE [NE; NE]	1/368 (0,3)	NE [NE; NE]	11,84 [1,55; 90,17]; p=0,0024

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	252/358 (70,4)	2,4 [1,6; 3,6]	196/368 (53,3)	7,2 [5,0; 10,0]	1,59 [1,32; 1,92]; p<0,0001
PT Dysphonie	132/358 (36,9)	NE [NE; NE]	16/368 (4,3)	NE [NE; NE]	10,05 [5,98; 16,90]; p<0,0001
PT Rhinorrhoe	28/358 (7,8)	NE [NE; NE]	11/368 (3,0)	NE [NE; NE]	2,18 [1,08; 4,38]; p=0,0254
PT Pleuraerguss	4/358 (1,1)	NE [NE; NE]	12/368 (3,3)	NE [NE; NE]	0,30 [0,10; 0,92]; p=0,0257
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>	201/358 (56,1)	9,1 [5,1; 12,1]	219/368 (59,5)	2,8 [2,1; 4,3]	0,78 [0,64; 0,95]; p=0,0112
PT Geschmacksstörung	53/358 (14,8)	NE [NE; NE]	133/368 (36,1)	NE [21,3; NE]	0,31 [0,23; 0,43]; p<0,0001
PT Ageusie	2/358 (0,6)	NE [NE; NE]	11/368 (3,0)	NE [NE; NE]	0,18 [0,04; 0,79]; p=0,0104
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	SOC nicht signifikant				
PT Arthralgie	79/358 (22,1)	NE [NE; NE]	52/368 (14,1)	NE [NE; NE]	1,43 [1,01; 2,03]; p=0,0435
PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	38/358 (10,6)	NE [NE; NE]	19/368 (5,2)	NE [NE; NE]	1,76 [1,01; 3,06]; p=0,0423

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>	208/358 (58,1)	3,4 [2,3; 8,8]	166/368 (45,1)	18,4 [7,7; NE]	1,35 [1,10; 1,66]; p=0,0037
PT Hypertonie	180/358 (50,3)	11,1 [3,3; NE]	146/368 (39,7)	NE [NE; NE]	1,33 [1,07; 1,66]; p=0,0101
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	48/358 (13,4)	NE [NE; NE]	162/368 (44,0)	13,2 [8,2; NE]	0,21 [0,15; 0,29]; p<0,0001
PT Anämie	20/358 (5,6)	NE [NE; NE]	78/368 (21,2)	NE [NE; NE]	0,20 [0,12; 0,32]; p<0,0001
PT Thrombozytopenie	15/358 (4,2)	NE [NE; NE]	74/368 (20,1)	NE [NE; NE]	0,17 [0,10; 0,30]; p<0,0001
PT Neutropenie	7/358 (2,0)	NE [NE; NE]	75/368 (20,4)	NE [NE; NE]	0,07 [0,03; 0,16]; p<0,0001
PT Leukopenie	1/358 (0,3)	NE [NE; NE]	22/368 (6,0)	NE [NE; NE]	0,04 [0,01; 0,30]; p<0,0001
<b>SOC Endokrine Erkrankungen</b>	122/358 (34,1)	NE [23,9; NE]	73/368 (19,8)	NE [24,1; NE]	1,66 [1,24; 2,22]; p=0,0006
PT Hypothyreose	96/358 (26,8)	NE [NE; NE]	64/368 (17,4)	NE [24,1; NE]	1,42 [1,03; 1,95]; p=0,0294
PT Hyperthyroidismus	20/358 (5,6)	NE [NE; NE]	5/368 (1,4)	NE [NE; NE]	3,75 [1,40; 10,01]; p=0,0046
PT Nebenniereninsuffizienz	13/358 (3,6)	NE [NE; NE]	1/368 (0,3)	NE [NE; NE]	10,95 [1,43; 83,91]; p=0,0039

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	101/358 (28,2)	NE [NE; NE]	55/368 (14,9)	NE [NE; NE]	1,78 [1,28; 2,47]; p=0,0006
PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	41/358 (11,5)	NE [NE; NE]	0/368 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB RR: 85,31 [5,27; 1381,58]
<b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	SOC nicht signifikant				
PT Chromurie	1/358 (0,3)	NE [NE; NE]	10/368 (2,7)	NE [NE; NE]	0,10 [0,01; 0,75]; p=0,0053
<b>SOC Augenerkrankungen</b>	SOC nicht signifikant				
PT Tränensekretion verstärkt	3/358 (0,8)	NE [NE; NE]	12/368 (3,3)	NE [NE; NE]	0,15 [0,04; 0,58]; p=0,0019
PT Periorbitalödem	2/358 (0,6)	NE [NE; NE]	13/368 (3,5)	NE [NE; NE]	0,13 [0,03; 0,57]; p=0,0014
PT Sehen verschwommen	4/358 (1,1)	NE [27,6; NE]	10/368 (2,7)	NE [NE; NE]	0,29 [0,08; 1,07]; p=0,0479
<b>SOC Herzerkrankungen</b>	SOC nicht signifikant				
PT Bradykardie	11/358 (3,1)	NE [NE; NE]	1/368 (0,3)	NE [NE; NE]	11,15 [1,44; 86,46]; p=0,0037
<b>SOC Erkrankungen des Immunsystems</b>	20/358 (5,6)	NE [NE; NE]	4/368 (1,1)	NE [NE; NE]	4,22 [1,44; 12,37]; p=0,0044

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

<b>JAVELIN Renal 101</b> <b>Günstiges/intermediäres Risikoprofil</b> <b>(Safety Analysis Set)</b>	<b>Avelumab + Axitinib</b>		<b>Sunitinib</b>		<b>HR [95%-KI]; p-Wert</b>
	<b>n/N</b> <b>(%)</b>	<b>Median</b> <b>(Monate)</b> <b>[95%-KI]</b>	<b>n/N</b> <b>(%)</b>	<b>Median</b> <b>(Monate)</b> <b>[95%-KI]</b>	
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Es sind ausschließlich SOC/PT dargestellt, für die das Hazard Ratio aus dem Cox-Regressionsmodell oder der p-Wert aus dem Log-Rank-Test statistische Signifikanz aufweisen. Sofern innerhalb einer SOC, für die selbst kein signifikantes Ergebnis vorliegt, signifikante PT enthalten sind, ist diese SOC zwar aufgeführt, jedoch entsprechend gekennzeichnet. SOC/PT, für die der Log-Rank-Test nicht berechnet werden kann, sind nur bei Vorliegen eines statistisch signifikanten RR dargestellt. In den entsprechenden Fällen ist das RR inkl. 95%-KI zusätzlich abgebildet. Eine Darstellung der häufigen SOC/PT ohne Einschränkung auf statistisch signifikante Ereignisse findet sich in Anhang 4-H.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class.</p>					

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige Ereignisse, die bei  $\geq 10\%$  der Patienten in einem Studienarm oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen auf SOC/PT-Ebene<sup>a</sup></b>					
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	SOC nicht signifikant				
PT Übelkeit	22/72 (30,6)	NE [11,1; NE]	28/70 (40,0)	6,8 [3,2; NE]	0,56 [0,32; 0,99]; p=0,0438
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	SOC nicht signifikant				
PT Schüttelfrost	9/72 (12,5)	NE [NE; NE]	2/70 (2,9)	NE [NE; NE]	4,33 [0,92; 20,46]; p=0,0449
<b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	SOC nicht signifikant				
PT Hyperkalzämie	3/72 (4,2)	NE [NE; NE]	9/70 (12,9)	NE [15,8; NE]	0,26 [0,07; 0,96]; p=0,0298
PT Hypertriglyzeridämie	9/72 (12,5)	NE [22,9; NE]	0/70 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB RR: 18,48 [1,10; 311,58]
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	SOC nicht signifikant				
PT Dysphonie	8/72 (11,1)	NE [NE; NE]	1/70 (1,4)	NE [11,4; NE]	7,47 [0,93; 60,13]; p=0,0268

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

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>	46/72 (63,9)	1,9 [1,1; 5,5]	24/70 (34,3)	NE [5,6; NE]	2,11 [1,28; 3,47]; p=0,0028
PT Hypertonie	39/72 (54,2)	3,3 [1,2; NE]	16/70 (22,9)	NE [NE; NE]	2,77 [1,54; 4,97]; p=0,0004
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>	SOC nicht signifikant				
PT Geschmacksstörung	8/72 (11,1)	NE [NE; NE]	15/70 (21,4)	NE [NE; NE]	0,42 [0,18; 1,00]; p=0,0442
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	SOC nicht signifikant				
PT Arthralgie	17/72 (23,6)	NE [21,7; NE]	4/70 (5,7)	NE [NE; NE]	3,06 [1,01; 9,22]; p=0,0375
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	12/72 (16,7)	NE [21,1; NE]	39/70 (55,7)	5,0 [2,1; 6,3]	0,13 [0,07; 0,27]; p<0,0001
PT Anämie	10/72 (13,9)	NE [21,1; NE]	31/70 (44,3)	8,5 [5,6; 16,4]	0,17 [0,08; 0,35]; p<0,0001
PT Thrombozytopenie	0/72 (0,0)	NE [NE; NE]	14/70 (20,0)	NE [9,6; NE]	NB [NB; NB]; NB RR: 0,03 [0,00; 0,55]
PT Neutropenie	0/72 (0,0)	NE [NE; NE]	12/70 (17,1)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB RR: 0,04 [0,00; 0,64]

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

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Endokrine Erkrankungen</b>	24/72 (33,3)	NE [8,3; NE]	7/70 (10,0)	NE [NE; NE]	2,91 [1,25; 6,79]; p=0,0097
PT Hypothyreose	21/72 (29,2)	NE [9,7; NE]	4/70 (5,7)	NE [NE; NE]	4,49 [1,54; 13,13]; p=0,0026
<b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	20/72 (27,8)	NE [NE; NE]	9/70 (12,9)	NE [13,7; NE]	2,21 [0,99; 4,93]; p=0,0471
PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	14/72 (19,4)	NE [NE; NE]	0/70 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB RR: 28,21 [1,71; 463,92]
<b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>	22/72 (30,6)	NE [11,1; NE]	7/70 (10,0)	NE [17,7; NE]	2,34 [0,99; 5,54]; p=0,0468
PT Angst	10/72 (13,9)	NE [NE; NE]	0/70 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB RR: 20,42 [1,22; 342,03]

Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019

a: Es sind ausschließlich SOC/PT dargestellt, für die das Hazard Ratio aus dem Cox-Regressionsmodell oder der p-Wert aus dem Log-Rank-Test statistische Signifikanz aufweisen. Sofern innerhalb einer SOC, für die selbst kein signifikantes Ergebnis vorliegt, signifikante PT enthalten sind, ist diese SOC zwar aufgeführt, jedoch entsprechend gekennzeichnet. SOC/PT, für die der Log-Rank-Test nicht berechnet werden kann, sind nur bei Vorliegen eines statistisch signifikanten RR dargestellt. In den entsprechenden Fällen ist das RR inkl. 95%-KI zusätzlich abgebildet. Eine Darstellung der häufigen SOC/PT ohne Einschränkung auf statistisch signifikante Ereignisse findet sich in Anhang 4-H.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class.



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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige Ereignisse, die bei  $\geq 10\%$  der Patienten in einem Studienarm oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Gesamtpopulation

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen auf SOC/PT-Ebene<sup>a</sup></b>					
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	376/434 (86,6)	1,4 [1,1; 1,6]	360/439 (82,0)	0,6 [0,5; 0,7]	0,86 [0,74; 1,00]; p=0,0465
PT Diarrhoe	289/434 (66,6)	5,4 [4,5; 6,5]	218/439 (49,7)	6,2 [4,8; 10,5]	1,21 [1,01; 1,44]; p=0,0334
PT Übelkeit	160/434 (36,9)	NE [26,0; NE]	180/439 (41,0)	NE [9,7; NE]	0,73 [0,59; 0,91]; p=0,0045
PT Dyspepsie	41/434 (9,4)	NE [NE; NE]	86/439 (19,6)	NE [NE; NE]	0,38 [0,26; 0,55]; p<0,0001
PT Gastroösophageale Refluxerkrankung	17/434 (3,9)	NE [NE; NE]	42/439 (9,6)	NE [NE; NE]	0,34 [0,19; 0,59]; p<0,0001
PT Hämorrhoiden	15/434 (3,5)	NE [NE; NE]	26/439 (5,9)	NE [NE; NE]	0,49 [0,26; 0,93]; p=0,0250
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	SOC nicht signifikant				
PT Schüttelfrost	72/434 (16,6)	NE [NE; NE]	35/439 (8,0)	NE [NE; NE]	2,10 [1,39; 3,16]; p=0,0003
PT Gesichtssödem	3/434 (0,7)	NE [NE; NE]	17/439 (3,9)	NE [NE; NE]	0,15 [0,04; 0,51]; p=0,0004

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	SOC nicht signifikant				
PT Pruritus	69/434 (15,9)	NE [NE; NE]	25/439 (5,7)	NE [NE; NE]	2,46 [1,56; 3,89]; p<0,0001
PT Änderungen der Haarfarbe	2/434 (0,5)	NE [NE; NE]	29/439 (6,6)	NE [NE; NE]	0,06 [0,01; 0,26]; p<0,0001
PT Ausschlag makulo-papulös	23/434 (5,3)	NE [NE; NE]	8/439 (1,8)	NE [NE; NE]	2,36 [1,05; 5,30]; p=0,0319
PT gelbe Hautfarbe	1/434 (0,2)	NE [NE; NE]	27/439 (6,2)	NE [NE; NE]	0,04 [0,00; 0,26]; p<0,0001
PT nächtliche Schweißausbrüche	19/434 (4,4)	NE [NE; NE]	7/439 (1,6)	NE [NE; NE]	2,57 [1,08; 6,12]; p=0,0271
PT Exfoliation der Haut	7/434 (1,6)	NE [NE; NE]	17/439 (3,9)	NE [NE; NE]	0,34 [0,14; 0,82]; p=0,0123
PT Hautverfärbung	2/434 (0,5)	NE [NE; NE]	16/439 (3,6)	NE [NE; NE]	0,10 [0,02; 0,46]; p=0,0003
PT Pruritus generalisiert	15/434 (3,5)	NE [NE; NE]	1/439 (0,2)	NE [NE; NE]	13,55 [1,79; 102,67]; p=0,0010
PT schwellendes Gesicht	2/434 (0,5)	NE [NE; NE]	11/439 (2,5)	NE [NE; NE]	0,15 [0,03; 0,67]; p=0,0040

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Untersuchungen</b>	SOC nicht signifikant				
PT Gewicht erniedrigt	94/434 (21,7)	NE [NE; NE]	37/439 (8,4)	NE [NE; NE]	2,30 [1,57; 3,37]; p<0,0001
PT Alaninaminotransferase erhöht	83/434 (19,1)	NE [NE; NE]	47/439 (10,7)	NE [NE; NE]	1,57 [1,10; 2,25]; p=0,0124
PT Thrombozytenzahl vermindert	8/434 (1,8)	NE [NE; NE]	59/439 (13,4)	NE [NE; NE]	0,12 [0,06; 0,26]; p<0,0001
PT Auswurf fraktion verkleinert	38/434 (8,8)	NE [NE; NE]	15/439 (3,4)	NE [NE; NE]	2,15 [1,18; 3,92]; p=0,0106
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	4/434 (0,9)	NE [NE; NE]	43/439 (9,8)	NE [NE; NE]	0,08 [0,03; 0,21]; p<0,0001
PT Leukozytenzahl erniedrigt	3/434 (0,7)	NE [NE; NE]	35/439 (8,0)	NE [NE; NE]	0,07 [0,02; 0,23]; p<0,0001
PT Lymphozytenzahl erniedrigt	1/434 (0,2)	NE [NE; NE]	19/439 (4,3)	NE [NE; NE]	0,05 [0,01; 0,37]; p<0,0001
PT Kortikotropin im Blut erhöht	16/434 (3,7)	NE [NE; NE]	2/439 (0,5)	NE [NE; NE]	6,58 [1,51; 28,68]; p=0,0038
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	295/434 (68,0)	2,8 [2,2; 3,9]	232/439 (52,8)	7,1 [5,1; 9,7]	1,48 [1,25; 1,76]; p<0,0001
PT Dysphonie	140/434 (32,3)	NE [NE; NE]	17/439 (3,9)	NE [NE; NE]	9,54 [5,76; 15,79]; p<0,0001

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Dyspnoe	92/434 (21,2)	NE [NE; NE]	63/439 (14,4)	NE [NE; NE]	1,38 [1,00; 1,91]; p=0,0468
PT Pleuraerguss	6/434 (1,4)	NE [NE; NE]	14/439 (3,2)	NE [NE; NE]	0,38 [0,14; 0,98]; p=0,0379
PT Schluckauf	1/434 (0,2)	NE [NE; NE]	12/439 (2,7)	NE [NE; NE]	0,07 [0,01; 0,56]; p=0,0009
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>	241/434 (55,5)	8,7 [5,7; 11,3]	249/439 (56,7)	2,8 [2,2; 5,1]	0,80 [0,67; 0,96]; p=0,0157
PT Geschmacksstörung	62/434 (14,3)	NE [NE; NE]	148/439 (33,7)	NE [21,3; NE]	0,33 [0,24; 0,44]; p<0,0001
PT Tremor	14/434 (3,2)	NE [NE; NE]	4/439 (0,9)	NE [NE; NE]	2,95 [0,97; 9,01]; p=0,0459
PT Ageusie	2/434 (0,5)	NE [NE; NE]	12/439 (2,7)	NE [NE; NE]	0,16 [0,03; 0,70]; p=0,0053
PT Somnolenz	11/434 (2,5)	NE [NE; NE]	3/439 (0,7)	NE [NE; NE]	3,49 [0,97; 12,53]; p=0,0410
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	SOC nicht signifikant				
PT Arthralgie	96/434 (22,1)	NE [NE; NE]	56/439 (12,8)	NE [NE; NE]	1,56 [1,12; 2,16]; p=0,0083
PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	47/434 (10,8)	NE [NE; NE]	21/439 (4,8)	NE [NE; NE]	1,92 [1,14; 3,21]; p=0,0119

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>	257/434 (59,2)	3,3 [2,2; 5,6]	190/439 (43,3)	18,4 [11,2; NE]	1,45 [1,20; 1,76]; p<0,0001
PT Hypertonie	222/434 (51,2)	9,8 [3,1; NE]	162/439 (36,9)	NE [NE; NE]	1,48 [1,21; 1,82]; p=0,0001
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	60/434 (13,8)	NE [NE; NE]	201/439 (45,8)	10,5 [6,8; 16,4]	0,20 [0,15; 0,27]; p<0,0001
PT Anämie	30/434 (6,9)	NE [NE; NE]	109/439 (24,8)	NE [NE; NE]	0,20 [0,13; 0,30]; p<0,0001
PT Thrombozytopenie	15/434 (3,5)	NE [NE; NE]	88/439 (20,0)	NE [NE; NE]	0,14 [0,08; 0,24]; p<0,0001
PT Neutropenie	7/434 (1,6)	NE [NE; NE]	87/439 (19,8)	NE [NE; NE]	0,06 [0,03; 0,13]; p<0,0001
PT Leukopenie	1/434 (0,2)	NE [NE; NE]	26/439 (5,9)	NE [NE; NE]	0,03 [0,00; 0,25]; p<0,0001
<b>SOC Endokrine Erkrankungen</b>	148/434 (34,1)	NE [23,9; NE]	80/439 (18,2)	NE [24,1; NE]	1,79 [1,36; 2,35]; p<0,0001
PT Hypothyreose	119/434 (27,4)	NE [NE; NE]	68/439 (15,5)	NE [NE; NE]	1,62 [1,20; 2,18]; p=0,0015
PT Hyperthyroidismus	23/434 (5,3)	NE [NE; NE]	7/439 (1,6)	NE [NE; NE]	3,00 [1,28; 7,00]; p=0,0077
PT Nebenniereninsuffizienz	18/434 (4,1)	NE [NE; NE]	1/439 (0,2)	NE [NE; NE]	14,63 [1,95; 109,67]; p=0,0005

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	SOC nicht signifikant				
PT Hämaturie	16/434 (3,7)	NE [NE; NE]	27/439 (6,2)	NE [NE; NE]	0,49 [0,26; 0,91]; p=0,0216
PT Chromurie	1/434 (0,2)	NE [NE; NE]	10/439 (2,3)	NE [NE; NE]	0,09 [0,01; 0,73]; p=0,0047
<b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	121/434 (27,9)	NE [NE; NE]	64/439 (14,6)	NE [NE; NE]	1,81 [1,33; 2,46]; p=0,0001
PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	55/434 (12,7)	NE [NE; NE]	0/439 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB RR: 112,28 [6,96; 1811,79]
<b>SOC Augenerkrankungen</b>	SOC nicht signifikant				
PT Tränensekretion verstärkt	3/434 (0,7)	NE [NE; NE]	13/439 (3,0)	NE [NE; NE]	0,14 [0,04; 0,51]; p=0,0007
PT Periorbitalödem	2/434 (0,5)	NE [NE; NE]	14/439 (3,2)	NE [NE; NE]	0,12 [0,03; 0,51]; p=0,0006
<b>SOC Herzerkrankungen</b>	67/434 (15,4)	NE [NE; NE]	41/439 (9,3)	NE [NE; NE]	1,49 [1,01; 2,21]; p=0,0427
PT Bradykardie	11/434 (2,5)	NE [NE; NE]	1/439 (0,2)	NE [NE; NE]	10,84 [1,40; 84,05]; p=0,0043
<b>SOC Erkrankungen des Immunsystems</b>	24/434 (5,5)	NE [NE; NE]	4/439 (0,9)	NE [NE; NE]	4,91 [1,70; 14,19]; p=0,0012

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Es sind ausschließlich SOC/PT dargestellt, für die das Hazard Ratio aus dem Cox-Regressionsmodell oder der p-Wert aus dem Log-Rank-Test statistische Signifikanz aufweisen. Sofern innerhalb einer SOC, für die selbst kein signifikantes Ergebnis vorliegt, signifikante PT enthalten sind, ist diese SOC zwar aufgeführt, jedoch entsprechend gekennzeichnet. SOC/PT, für die der Log-Rank-Test nicht berechnet werden kann, sind nur bei Vorliegen eines statistisch signifikanten RR dargestellt. In den entsprechenden Fällen ist das RR inkl. 95%-KI zusätzlich abgebildet. Eine Darstellung der häufigen SOC/PT ohne Einschränkung auf statistisch signifikante Ereignisse findet sich in Anhang 4-H.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class.</p>					

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwere Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in einem Studienarm oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen auf SOC/PT-Ebene bei schweren UE (NCI-CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)<sup>a</sup></b>					
<b>SOC Untersuchungen</b>	SOC nicht signifikant				
PT Alaninaminotransferase erhöht	25/358 (7,0)	NE [NE; NE]	9/368 (2,4)	NE [NE; NE]	2,57 [1,20; 5,51]; p=0,0120
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	1/358 (0,3)	NE [NE; NE]	28/368 (7,6)	NE [NE; NE]	0,03 [0,00; 0,21]; p<0,0001
PT Thrombozytenzahl vermindert	0/358 (0,0)	NE [NE; NE]	22/368 (6,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB RR: 0,02 [0,00; 0,38]
PT Leukozytenzahl erniedrigt	0/358 (0,0)	NE [NE; NE]	12/368 (3,3)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB RR: 0,04 [0,00; 0,69]
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	64/358 (17,9)	NE [NE; NE]	35/368 (9,5)	NE [NE; NE]	1,57 [1,04; 2,37]; p=0,0320
PT Diarrhoe	35/358 (9,8)	NE [NE; NE]	10/368 (2,7)	NE [NE; NE]	2,80 [1,38; 5,66]; p=0,0028
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	8/358 (2,2)	NE [NE; NE]	73/368 (19,8)	NE [NE; NE]	0,09 [0,04; 0,18]; p<0,0001
PT Neutropenie	1/358 (0,3)	NE [NE; NE]	34/368 (9,2)	NE [NE; NE]	0,02 [0,00; 0,17]; p<0,0001



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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Anämie	5/358 (1,4)	NE [NE; NE]	27/368 (7,3)	NE [NE; NE]	0,15 [0,06; 0,39]; p<0,0001
PT Thrombozytopenie	1/358 (0,3)	NE [NE; NE]	28/368 (7,6)	NE [NE; NE]	0,03 [0,00; 0,23]; p<0,0001

Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019

a: Es sind ausschließlich SOC/PT dargestellt, für die das Hazard Ratio aus dem Cox-Regressionsmodell oder der p-Wert aus dem Log-Rank-Test statistische Signifikanz aufweisen. Sofern innerhalb einer SOC, für die selbst kein signifikantes Ergebnis vorliegt, signifikante PT enthalten sind, ist diese SOC zwar aufgeführt, jedoch entsprechend gekennzeichnet. SOC/PT, für die der Log-Rank-Test nicht berechnet werden kann, sind nur bei Vorliegen eines statistisch signifikanten RR dargestellt. In den entsprechenden Fällen ist das RR inkl. 95%-KI zusätzlich abgebildet. Eine Darstellung der häufigen SOC/PT ohne Einschränkung auf statistisch signifikante Ereignisse findet sich in Anhang 4-H.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse.

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwere Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in einem Studienarm oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen auf SOC/PT-Ebene bei schweren UE (NCI-CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)<sup>a</sup></b>					
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>	23/72 (31,9)	NE [12,5; NE]	9/70 (12,9)	NE [NE; NE]	2,43 [1,12; 5,28]; p=0,0210
PT Hypertonie	21/72 (29,2)	NE [NE; NE]	7/70 (10,0)	NE [NE; NE]	2,92 [1,23; 6,90]; p=0,0106
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	5/72 (6,9)	NE [NE; NE]	25/70 (35,7)	7,1 [5,6; NE]	0,11 [0,04; 0,28]; p<0,0001
PT Anämie	4/72 (5,6)	NE [NE; NE]	17/70 (24,3)	19,1 [7,1; NE]	0,13 [0,04; 0,39]; p<0,0001
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	7/72 (9,7)	NE [NE; NE]	14/70 (20,0)	NE [NE; NE]	0,32 [0,13; 0,81]; p=0,0117
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Es sind ausschließlich SOC/PT dargestellt, für die das Hazard Ratio aus dem Cox-Regressionsmodell oder der p-Wert aus dem Log-Rank-Test statistische Signifikanz aufweisen. SOC/PT, für die der Log-Rank-Test nicht berechnet werden kann, sind nur bei Vorliegen eines statistisch signifikanten RR dargestellt. Eine Darstellung der häufigen SOC/PT ohne Einschränkung auf statistisch signifikante Ereignisse findet sich in Anhang 4-H.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p>					

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

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwere Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in einem Studienarm oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Gesamtpopulation

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen auf SOC/PT-Ebene bei schweren UE (NCI-CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)<sup>a</sup></b>					
<b>SOC Untersuchungen</b>	SOC nicht signifikant				
PT Alaninaminotransferase erhöht	29/434 (6,7)	NE [NE; NE]	11/439 (2,5)	NE [NE; NE]	2,35 [1,17; 4,72]; p=0,0129
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	1/434 (0,2)	NE [NE; NE]	28/439 (6,4)	NE [NE; NE]	0,03 [0,00; 0,21]; p<0,0001
PT Thrombozytenzahl vermindert	0/434 (0,0)	NE [NE; NE]	23/439 (5,2)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB RR: 0,02 [0,00; 0,35]
PT Leukozytenzahl erniedrigt	0/434 (0,0)	NE [NE; NE]	13/439 (3,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB RR: 0,04 [0,00; 0,63]
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>	130/434 (30,0)	28,2 [27,3; NE]	90/439 (20,5)	NE [NE; NE]	1,41 [1,07; 1,84]; p=0,0132
PT Hypertonie	120/434 (27,6)	28,2 [27,3; NE]	84/439 (19,1)	NE [NE; NE]	1,41 [1,06; 1,86]; p=0,0166
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	SOC nicht signifikant				
PT Diarrhoe	38/434 (8,8)	NE [NE; NE]	12/439 (2,7)	NE [NE; NE]	2,42 [1,26; 4,64]; p=0,0060

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	13/434 (3,0)	NE [NE; NE]	98/439 (22,3)	NE [NE; NE]	0,10 [0,06; 0,18]; p<0,0001
PT Anämie	9/434 (2,1)	NE [NE; NE]	44/439 (10,0)	NE [NE; NE]	0,16 [0,08; 0,33]; p<0,0001
PT Neutropenie	1/434 (0,2)	NE [NE; NE]	37/439 (8,4)	NE [NE; NE]	0,02 [0,00; 0,15]; p<0,0001
PT Thrombozytopenie	1/434 (0,2)	NE [NE; NE]	32/439 (7,3)	NE [NE; NE]	0,03 [0,00; 0,20]; p<0,0001
<b>SOC Herzerkrankungen</b>	19/434 (4,4)	NE [NE; NE]	6/439 (1,4)	NE [NE; NE]	2,61 [1,04; 6,56]; p=0,0339
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Es sind ausschließlich SOC/PT dargestellt, für die das Hazard Ratio aus dem Cox-Regressionsmodell oder der p-Wert aus dem Log-Rank-Test statistische Signifikanz aufweisen. Sofern innerhalb einer SOC, für die selbst kein signifikantes Ergebnis vorliegt, signifikante PT enthalten sind, ist diese SOC zwar aufgeführt, jedoch entsprechend gekennzeichnet. SOC/PT, für die der Log-Rank-Test nicht berechnet werden kann, sind nur bei Vorliegen eines statistisch signifikanten RR dargestellt. In den entsprechenden Fällen ist das RR inkl. 95%-KI zusätzlich abgebildet. Eine Darstellung der häufigen SOC/PT ohne Einschränkung auf statistisch signifikante Ereignisse findet sich in Anhang 4-H.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p>					

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

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwerwiegende Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in einem Studienarm oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen auf SOC/PT-Ebene bei schwerwiegenden UE<sup>a</sup></b>					
<i>Es liegen keine entsprechenden Ereignisse vor.</i>					
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Es sind ausschließlich SOC/PT dargestellt, für die das Hazard Ratio aus dem Cox-Regressionsmodell oder der p-Wert aus dem Log-Rank-Test statistische Signifikanz aufweisen. Eine Darstellung der häufigen SOC/PT ohne Einschränkung auf statistisch signifikante Ereignisse findet sich in Anhang 4-H.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p>					

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwerwiegende Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in einem Studienarm oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen auf SOC/PT-Ebene bei schwerwiegenden UE<sup>a</sup></b>					
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3/72 (4,2)	NE [NE; NE]	9/70 (12,9)	NE [NE; NE]	0,25 [0,07; 0,93]; p=0,0266
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1/72 (1,4)	NE [NE; NE]	10/70 (14,3)	NE [NE; NE]	0,07 [0,01; 0,54]; p=0,0009
PT Anämie	0/72 (0,0)	NE [NE; NE]	8/70 (11,4)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB RR: 0,06 [0,00; 0,97]
<p>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</p> <p>a: Es sind ausschließlich SOC/PT dargestellt, für die das Hazard Ratio aus dem Cox-Regressionsmodell oder der p-Wert aus dem Log-Rank-Test statistische Signifikanz aufweisen. SOC/PT, für die der Log-Rank-Test nicht berechnet werden kann, sind nur bei Vorliegen eines statistisch signifikanten RR dargestellt. In den entsprechenden Fällen ist das RR inkl. 95%-KI zusätzlich abgebildet. Eine Darstellung der häufigen SOC/PT ohne Einschränkung auf statistisch signifikante Ereignisse findet sich in Anhang 4-H.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p>					

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwerwiegende Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in einem Studienarm oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Gesamtpopulation

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen auf SOC/PT-Ebene bei schwerwiegenden UE<sup>a</sup></b>					
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	SOC nicht signifikant				
PT Abdominalschmerz	2/434 (0,5)	NE [NE; NE]	11/439 (2,5)	NE [NE; NE]	0,15 [0,03; 0,67]; p=0,0041
PT Diarrhoe	11/434 (2,5)	NE [NE; NE]	2/439 (0,5)	NE [NE; NE]	4,43 [0,98; 20,06]; p=0,0344
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	3/434 (0,7)	NE [NE; NE]	15/439 (3,4)	NE [NE; NE]	0,17 [0,05; 0,60]; p=0,0017
PT Anämie	1/434 (0,2)	NE [NE; NE]	11/439 (2,5)	NE [NE; NE]	0,07 [0,01; 0,58]; p=0,0013
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Es sind ausschließlich SOC/PT dargestellt, für die das Hazard Ratio aus dem Cox-Regressionsmodell oder der p-Wert aus dem Log-Rank-Test statistische Signifikanz aufweisen. Sofern innerhalb einer SOC, für die selbst kein signifikantes Ergebnis vorliegt, signifikante PT enthalten sind, ist diese SOC zwar aufgeführt, jedoch entsprechend gekennzeichnet. SOC/PT, für die der Log-Rank-Test nicht berechnet werden kann, sind nur bei Vorliegen eines statistisch signifikanten RR dargestellt. Eine Darstellung der häufigen SOC/PT ohne Einschränkung auf statistisch signifikante Ereignisse findet sich in Anhang 4-H.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p>					

### **Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil**

In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil betrug die mediane Beobachtungsdauer, die der Analyse der unerwünschten Ereignisse zugrunde liegt, im Interventionsarm 15,2 Monate und im Kontrollarm 10,0 Monate.

#### ***Gesamtraten***

Bei der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis und bei der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei den schweren unerwünschten Ereignissen ergab sich dagegen ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms. Bei den zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignissen ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms.

Im Interventionsarm waren 100% der Patienten und im Kontrollarm 99% der Patienten von mindestens einem unerwünschten Ereignis betroffen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 39% der Patienten im Interventionsarm und 30% der Patienten im Kontrollarm verzeichnet. Die mediane Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis belief sich auf 25,0 bzw. 26,3 Monate.

Bei den schweren unerwünschten Ereignissen wurde im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm ein statistisch signifikant geringeres Risiko festgestellt (HR [95%-KI]: 0,83 [0,70; 0,99];  $p=0,0338$ ). Die Inzidenz (76% versus 78%) als auch die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (2,8 versus 2,3 Monate) waren ähnlich.

Bei den zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignissen (Abbruch von Avelumab oder Axitinib versus Abbruch von Sunitinib) wurde im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm ein statistisch signifikant höheres Risiko festgestellt (HR [95%-KI]: 1,69 [1,19; 2,40];  $p=0,0032$ ). Die Behandlung mit Avelumab oder mit Axitinib brachen im Interventionsarm 24% der Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab; die Behandlung mit Sunitinib brachen im Kontrollarm 13% der Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Die mediane Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, wurde in keiner der beiden Behandlungsgruppen erreicht. Bei Betrachtung der unerwünschten Ereignisse, die zum vollständigen Abbruch der Studienmedikation führten (Abbruch von Avelumab und Axitinib versus Abbruch von Sunitinib), zeigte sich dagegen ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms: So brachen im Interventionsarm 8% der Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses sowohl die Therapie mit Avelumab als auch die Therapie mit Axitinib ab, während in Kontrollarm 13% der Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Therapie mit Sunitinib abbrachen (HR [95%-KI]: 0,53 [0,33; 0,83];  $p=0,0053$ ).

#### ***Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse***

Insgesamt traten bei 45% der Patienten im Interventionsarm und bei 5% der Patienten im Kontrollarm Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse auf (HR [95%-KI]: 11,00 [6,67; 18,15];  $p<0,0001$ ).



Die Inzidenz schwerer Immunvermittelter unerwünschter Ereignisse lag bei 12% bzw. 0%.

Schwerwiegende Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse traten im Interventionsarm bei 6% der Patienten auf, während im Kontrollarm keine entsprechenden unerwünschten Ereignisse verzeichnet wurden.

### ***Infusionsbedingte Reaktionen***

Infusionsbedingte Reaktionen wurden ausschließlich im Interventionsarm beobachtet. Insgesamt zeigten 28% der Patienten im Interventionsarm mindestens eine Infusionsbedingte Reaktion und jeweils 1% eine schwere Infusionsbedingte Reaktion bzw. eine schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktion.

Die mediane Zeit bis zur ersten Infusionsbedingten Reaktion wurde nicht erreicht.

### ***Häufige unerwünschte Ereignisse unterteilt nach SOC und PT***

Dieser Abschnitt umfasst eine Beschreibung der SOC und PT, bei denen sich zwischen den beiden Studienarmen hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die bei  $\geq 10\%$  der Patienten oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm auftraten, oder der schweren oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm auftraten, statistisch signifikante Unterschiede ergaben.

#### ***SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“***

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant niedriger als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,83 [0,71; 0,98];  $p=0,0245$ ). Das Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse aus dieser SOC war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 1,57 [1,04; 2,37];  $p=0,0320$ ).

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Ein Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Übelkeit“ (HR [95%-KI]: 0,76 [0,60; 0,96];  $p=0,0190$ ), „Dyspepsie“ (HR [95%-KI]: 0,34 [0,23; 0,51];  $p<0,0001$ ), „Gastroösophageale Refluxerkrankung“ (HR [95%-KI]: 0,31 [0,16; 0,58];  $p=0,0001$ ) und „Hämorrhoiden“ (HR [95%-KI]: 0,51 [0,26; 0,99];  $p=0,0427$ ). Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Mundtrockenheit“ (HR [95%-KI]: 1,76 [1,02; 3,02];  $p=0,0392$ ) sowie für schwere unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Diarrhoe“ (HR [95%-KI]: 2,80 [1,38; 5,66];  $p=0,0028$ ).

#### ***SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“***

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Ein Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Unwohlsein“ (HR [95%-KI]: 0,47 [0,23; 0,99]; p=0,0409), „Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs“ (HR [95%-KI]: 0,45 [0,21; 0,99]; p=0,0411) und „Gesichtsödem“ (HR [95%-KI]: 0,17 [0,05; 0,60]; p=0,0017). Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Schüttelfrost“ (HR [95%-KI]: 2,00 [1,30; 3,06]; p=0,0012).

#### *SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“*

Das Risiko unerwünschter Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Ein Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Änderungen der Haarfarbe“ (HR [95%-KI]: 0,07 [0,02; 0,31]; p<0,0001), „gelbe Hautfarbe“ (HR [95%-KI]: 0,04 [0,01; 0,30]; p<0,0001), „Exfoliation der Haut“ (HR [95%-KI]: 0,32 [0,12; 0,82]; p=0,0120), „Hautverfärbung“ (HR [95%-KI]: 0,12 [0,03; 0,54]; p=0,0010) und „schwellendes Gesicht“ (HR [95%-KI]: 0,17 [0,04; 0,78]; p=0,0098). Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Pruritus“ (HR [95%-KI]: 2,64 [1,64; 4,25]; p<0,0001), „nächtliche Schweißausbrüche“ (HR [95%-KI]: 2,36 [0,98; 5,70]; p=0,0491), „Blase“ (HR [95%-KI]: 4,96 [1,10; 22,41]; p=0,0209) und „Pruritus generalisiert“ (HR [95%-KI]: 9,96 [1,28; 77,33]; p=0,0067).

#### *SOC „Untersuchungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Untersuchungen“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen. Auch für schwere unerwünschte Ereignisse aus dieser SOC insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Untersuchungen“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Ein Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Thrombozytenzahl vermindert“ (HR [95%-KI]: 0,10 [0,04; 0,24]; p<0,0001), „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 0,08 [0,03; 0,22]; p<0,0001), „Leukozytenzahl erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 0,08 [0,03; 0,28]; p<0,0001) und „Lymphozytenzahl erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 0,06 [0,01; 0,48]; p=0,0003) sowie für schwere unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 0,03 [0,00; 0,21]; p<0,0001). Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Gewicht erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 2,32 [1,55; 3,48]; p<0,0001), „Alaninaminotransferase erhöht“ (HR [95%-KI]: 1,53 [1,04; 2,24]; p=0,0288), „Auswurfraction verkleinert“ (HR [95%-KI]: 1,99 [1,03; 3,83]; p=0,0355) und „Kortikotropin im Blut erhöht“

(HR [95%-KI]: 11,84 [1,55; 90,17];  $p=0,0024$ ) sowie für schwere unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ (HR [95%-KI]: 2,57 [1,20; 5,51];  $p=0,0120$ ).

Bei den schweren unerwünschten Ereignissen mit dem PT „Thrombozytenzahl vermindert“ (0% im Interventionsarm versus 6% im Kontrollarm) und dem PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ (0% im Interventionsarm versus 3% im Kontrollarm) war zwar zwischen den Studienarmen jeweils ein Unterschied in der Inzidenz erkennbar, das Hazard Ratio und der Log-Rank-Test waren jedoch in beiden Fällen nicht berechenbar.

#### *SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 1,59 [1,32; 1,92];  $p<0,0001$ ).

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Ein Vorteil im Interventionsarm zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Pleuraerguss“ (HR [95%-KI]: 0,30 [0,10; 0,92];  $p=0,0257$ ). Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Dysphonie“ (HR [95%-KI]: 10,05 [5,98; 16,90];  $p<0,0001$ ) und „Rhinorrhoe“ (HR [95%-KI]: 2,18 [1,08; 4,38];  $p=0,0254$ ).

#### *SOC „Erkrankungen des Nervensystems“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant niedriger als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,78 [0,64; 0,95];  $p=0,0112$ ).

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Ein Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Geschmacksstörung“ (HR [95%-KI]: 0,31 [0,23; 0,43];  $p<0,0001$ ) und „Ageusie“ (HR [95%-KI]: 0,18 [0,04; 0,79];  $p=0,0104$ ). Statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten des Interventionsarms wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

#### *SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“*

Das Risiko unerwünschter Ereignisse aus der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Arthralgie“ (HR [95%-KI]: 1,43 [1,01; 2,03];  $p=0,0435$ ) und „Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ (HR [95%-KI]: 1,76 [1,01; 3,06];  $p=0,0423$ ).

*SOC „Gefäßkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Gefäßkrankungen“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 1,35 [1,10; 1,66]; p=0,0037).

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Gefäßkrankungen“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Hypertonie“ (HR [95%-KI]: 1,33 [1,07; 1,66]; p=0,0101).

*SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant niedriger als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,21 [0,15; 0,29]; p<0,0001). Für schwere unerwünschte Ereignisse aus dieser SOC insgesamt zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 0,09 [0,04; 0,18]; p<0,0001).

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Ein Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Anämie“ (HR [95%-KI]: 0,20 [0,12; 0,32]; p<0,0001), „Thrombozytopenie“ (HR [95%-KI]: 0,17 [0,10; 0,30]; p<0,0001), „Neutropenie“ (HR [95%-KI]: 0,07 [0,03; 0,16]; p<0,0001) und „Leukopenie“ (HR [95%-KI]: 0,04 [0,01; 0,30]; p<0,0001) sowie jeweils für schwere unerwünschte Ereignisse mit den PT „Neutropenie“ (HR [95%-KI]: 0,02 [0,00; 0,17]; p<0,0001), „Anämie“ (HR [95%-KI]: 0,15 [0,06; 0,39]; p<0,0001) und „Thrombozytopenie“ (HR [95%-KI]: 0,03 [0,00; 0,23]; p<0,0001). Statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten des Interventionsarms wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

*SOC „Endokrine Erkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Endokrine Erkrankungen“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 1,66 [1,24; 2,22]; p=0,0006).

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Endokrine Erkrankungen“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Hypothyreose“ (HR [95%-KI]: 1,42 [1,03; 1,95]; p=0,0294), „Hyperthyroidismus“ (HR [95%-KI]: 3,75 [1,40; 10,01]; p=0,0046) und „Nebenniereninsuffizienz“ (HR [95%-KI]: 10,95 [1,43; 83,91]; p=0,0039).

*SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 1,78 [1,28; 2,47]; p=0,0006).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen wurden in der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

Bei den unerwünschten Ereignissen mit dem PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ war zwar zwischen den Studienarmen ein Unterschied in der Inzidenz erkennbar (11% im Interventionsarm versus 0% im Kontrollarm), das Hazard Ratio und der Log-Rank-Test waren jedoch nicht berechenbar.

*SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Ein Vorteil im Interventionsarm zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Chromurie“ (HR [95%-KI]: 0,10 [0,01; 0,75]; p=0,0053). Signifikante Effekte zu Ungunsten des Interventionsarms wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

*SOC „Augenerkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Augenerkrankungen“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Augenerkrankungen“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Ein Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Tränensekretion verstärkt“ (HR [95%-KI]: 0,15 [0,04; 0,58]; p=0,0019), „Periorbitalödem“ (HR [95%-KI]: 0,13 [0,03; 0,57]; p=0,0014) und „Sehen verschwommen“ (HR [95%-KI]: 0,29 [0,08; 1,07]; p=0,0479). Signifikante Effekte zu Ungunsten des Interventionsarms wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

*SOC „Herzerkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Herzerkrankungen“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Herzerkrankungen“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Bradykardie“ (HR [95%-KI]: 11,15 [1,44; 86,46]; p=0,0037).

### *SOC „Erkrankungen des Immunsystems“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 4,22 [1,44; 12,37]; p=0,0044).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen wurden in der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

### **Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil**

In der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil betrug die mediane Beobachtungsdauer, die der Analyse der unerwünschten Ereignisse zugrunde liegt, im Interventionsarm 9,8 Monate und im Kontrollarm 4,5 Monate.

### ***Gesamtraten***

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse ergaben im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Im Interventionsarm waren 100% der Patienten und im Kontrollarm 99% der Patienten von mindestens einem unerwünschten Ereignis betroffen. Der Anteil der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen betrug im Interventionsarm 82% und im Kontrollarm 70%; die mediane Zeit bis zum ersten entsprechenden Ereignis lag bei 1,9 bzw. 2,2 Monaten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 56% der Patienten im Interventionsarm und 50% der Patienten im Kontrollarm verzeichnet; die mediane Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis belief sich auf 8,0 Monate bzw. 5,6 Monate.

Bei 40% der Patienten im Interventionsarm erfolgte aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ein Abbruch der Behandlung mit Avelumab oder Axitinib, wobei 17% der Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses sowohl Avelumab als auch Axitinib abbrachen; die Behandlung mit Sunitinib brachen im Kontrollarm 19% der Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Die mediane Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch von Avelumab oder Axitinib bzw. Sunitinib führte, lag im Interventionsarm bei 16,9 Monaten und wurde im Kontrollarm nicht erreicht.

### ***Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse***

Insgesamt traten bei 42% der Patienten im Interventionsarm und bei 4% der Patienten im Kontrollarm Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse auf (HR [95%-KI]: 9,79 [2,98; 32,14]; p<0,0001).

Schwere und schwerwiegende Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse wurden im Interventionsarm bei jeweils 13% der Patienten verzeichnet, während im Kontrollarm keine entsprechenden Ereignisse berichtet wurden.

### ***Infusionsbedingte Reaktionen***

Infusionsbedingte Reaktionen wurden ausschließlich im Interventionsarm betrachtet. Insgesamt zeigten 32% der Patienten im Interventionsarm mindestens eine Infusionsbedingte Reaktion, 6% eine schwere und 3% eine schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktion.

Die mediane Zeit bis zur ersten Infusionsbedingten Reaktion wurde nicht erreicht.

### ***Häufige unerwünschte Ereignisse unterteilt nach SOC und PT***

Dieser Abschnitt umfasst eine Beschreibung der SOC und PT, bei denen sich zwischen den beiden Studienarmen hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die bei  $\geq 10\%$  der Patienten oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm auftraten, oder der schweren oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm auftraten, statistisch signifikante Unterschiede ergaben.

#### *SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen. Für schwere unerwünschte Ereignisse aus dieser SOC insgesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 0,32 [0,13; 0,81];  $p=0,0117$ ). Auch für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergab sich ein Vorteil im Interventionsarm für diese SOC insgesamt (HR [95%-KI]: 0,25 [0,07; 0,93];  $p=0,0266$ ).

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Ein Vorteil im Interventionsarm zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Übelkeit“ (HR [95%-KI]: 0,56 [0,32; 0,99];  $p=0,0438$ ). Statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten des Interventionsarms wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

#### *SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Schüttelfrost“ (HR [95%-KI]: 4,33 [0,92; 20,46];  $p=0,0449$ ).

#### *SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Ein Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Hyperkalzämie“ (HR [95%-KI]: 0,26 [0,07; 0,96];  $p=0,0298$ ). Statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten des Interventionsarms wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

Bei den unerwünschten Ereignissen mit dem PT „Hypertriglyzeridämie“ war zwar zwischen den Studienarmen ein Unterschied in der Inzidenz erkennbar (13% im Interventionsarm versus 0% im Kontrollarm), das Hazard Ratio und der Log-Rank-Test waren jedoch nicht berechenbar.

#### *SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Dysphonie“ (HR [95%-KI]: 7,47 [0,93; 60,13];  $p=0,0268$ ).

#### *SOC „Gefäßerkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Gefäßerkrankungen“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 2,11 [1,28; 3,47];  $p=0,0028$ ). Für schwere unerwünschte Ereignisse aus dieser SOC insgesamt zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 2,43 [1,12; 5,28];  $p=0,0210$ ).

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Gefäßerkrankungen“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Hypertonie“ (HR [95%-KI]: 2,77 [1,54; 4,97];  $p=0,0004$ ) sowie für schwere unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Hypertonie“ (HR [95%-KI]: 2,92 [1,23; 6,90];  $p=0,0106$ ).

#### *SOC „Erkrankungen des Nervensystems“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Ein Vorteil im Interventionsarm zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Geschmacksstörung“ (HR [95%-KI]: 0,42 [0,18; 1,00];  $p=0,0442$ ). Statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten des Interventionsarms wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet.



*SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Arthralgie“ (HR [95%-KI]: 3,06 [1,01; 9,22]; p=0,0375).

*SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant niedriger als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,13 [0,07; 0,27]; p<0,0001). Für schwere unerwünschte Ereignisse aus dieser SOC insgesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 0,11 [0,04; 0,28]; p<0,0001), der sich auch für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus dieser SOC insgesamt ergab (HR [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,54]; p=0,0009).

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Ein Vorteil im Interventionsarm zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Anämie“ (HR [95%-KI]: 0,17 [0,08; 0,35]; p<0,0001) sowie für schwere unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Anämie“ (HR [95%-KI]: 0,13 [0,04; 0,39]; p<0,0001). Statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten des Interventionsarms wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

Bei den unerwünschten Ereignissen mit dem PT „Thrombozytopenie“ (0% im Interventionsarm versus 20% im Kontrollarm) und dem PT „Neutropenie“ (0% im Interventionsarm versus 17% im Kontrollarm) sowie den schwerwiegenden Ereignissen mit dem PT „Anämie“ (0% im Interventionsarm versus 11% im Kontrollarm) war zwar zwischen den Studienarmen jeweils ein Unterschied in der Inzidenz erkennbar, das Hazard Ratio und der Log-Rank-Test waren jedoch in allen drei Fällen nicht berechenbar.

*SOC „Endokrine Erkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Endokrine Erkrankungen“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 2,91 [1,25; 6,79]; p=0,0097).

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Endokrine Erkrankungen“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Hypothyreose“ (HR [95%-KI]: 4,49 [1,54; 13,13]; p=0,0026).

*SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 2,21 [0,99; 4,93]; p=0,0471).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen wurden in der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

Bei den unerwünschten Ereignissen mit dem PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ war zwar zwischen den Studienarmen ein Unterschied in der Inzidenz erkennbar (19% im Interventionsarm versus 0% im Kontrollarm), das Hazard Ratio und der Log-Rank-Test waren jedoch nicht berechenbar.

*SOC „Psychiatrische Erkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 2,34 [0,99; 5,54]; p=0,0468).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen wurden in der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

Bei den unerwünschten Ereignissen mit dem PT „Angst“ war zwar zwischen den Studienarmen ein Unterschied in der Inzidenz erkennbar (14% im Interventionsarm versus 0% im Kontrollarm), das Hazard Ratio und der Log-Rank-Test waren jedoch nicht berechenbar.

**Gesamtpopulation**

In der Gesamtpopulation der Studie JAVELIN Renal 101 betrug die mediane Beobachtungsdauer, die der Analyse der unerwünschten Ereignisse zugrunde liegt, im Interventionsarm 14,5 Monate und im Kontrollarm 8,8 Monate.

*Gesamtraten*

Bei der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, sowie bei der Zeit bis zum ersten schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignis zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei den zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignissen zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms.

Insgesamt waren 100% der Patienten im Interventionsarm und 99% der Patienten im Kontrollarm von mindestens einem unerwünschten Ereignis betroffen, schwere unerwünschte Ereignisse traten bei 77% der Patienten im Interventionsarm und bei 76% der Patienten im Kontrollarm auf. Die mediane Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis war mit 2,8 bzw. 2,3 Monaten in beiden Studienarmen ähnlich. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 41% der Patienten im Interventionsarm und 33% der Patienten im Kontrollarm verzeichnet. Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant (HR [95%-KI]:

1,04 [0,83; 1,29];  $p=0,7565$ ) die mediane Zeit bis zum ersten schwerwiegenden Ereignis belief sich auf 23,6 Monate bzw. 26,3 Monate.

Bei den zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignissen (Abbruch von Avelumab oder Axitinib versus Abbruch von Sunitinib) wurde im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm ein statistisch signifikant höheres Risiko festgestellt (HR [95%-KI]: 1,75 [1,28; 2,38];  $p=0,0003$ ). Die Behandlung mit Avelumab oder mit Axitinib brachen im Interventionsarm 27% der Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab; die Behandlung mit Sunitinib brachen im Kontrollarm 14% der Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Die mediane Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, wurde in keiner der beiden Behandlungsgruppen erreicht. Bei Betrachtung der Ereignisse, die zum vollständigen Abbruch der Studienmedikation führten (Abbruch von Avelumab und Axitinib versus Abbruch von Sunitinib), zeigte sich dagegen ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms: So brachen im Interventionsarm 9% der Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses sowohl die Therapie mit Avelumab als auch die Therapie mit Axitinib ab, während im Kontrollarm 14% der Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Therapie mit Sunitinib abbrachen (HR [95%-KI]: 0,56 [0,38; 0,83];  $p=0,0038$ ).

### ***Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse***

Insgesamt traten bei 45% der Patienten im Interventionsarm und 5% der Patienten im Kontrollarm Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse auf (HR [95%-KI]: 10,93 [6,90; 17,33];  $p<0,0001$ ), die Inzidenz schwerer Immunvermittelter unerwünschter Ereignisse lag bei 12% bzw. 0%.

Schwerwiegende Immunvermittelte Ereignisse traten im Interventionsarm bei 7% der Patienten auf, während im Kontrollarm keine entsprechenden Ereignisse verzeichnet wurden.

### ***Infusionsbedingte Reaktionen***

Infusionsbedingte Reaktionen wurden ausschließlich im Interventionsarm betrachtet. Insgesamt zeigten 29% der Patienten im Interventionsarm mindestens eine Infusionsbedingte Reaktion, 2% eine schwere und 1% eine schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktion.

Die mediane Zeit bis zur ersten Infusionsbedingten Reaktion wurde nicht erreicht.

### ***Häufige unerwünschte Ereignisse unterteilt nach SOC und PT***

Dieser Abschnitt umfasst eine Beschreibung der SOC und PT, bei denen sich zwischen den beiden Studienarmen hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die bei  $\geq 10\%$  der Patienten oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm auftraten, oder der schweren oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm auftraten, statistisch signifikante Unterschiede ergaben.

#### ***SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“***

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant niedriger als im Kontrollarm

(HR [95%-KI]: 0,86 [0,74; 1,00]; p=0,0465). Für schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus der SOC insgesamt unterschied sich das Risiko statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Ein Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Übelkeit“ (HR [95%-KI]: 0,73 [0,59; 0,91]; p=0,0045), „Dyspepsie“ (HR [95%-KI]: 0,38 [0,26; 0,55]; p<0,0001), „Gastroösophageale Refluxerkrankung“ (HR [95%-KI]: 0,34 [0,19; 0,59]; p<0,0001) und „Hämorrhoiden“ (HR [95%-KI]: 0,49 [0,26; 0,93]; p=0,0250) sowie für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Abdominalschmerz“ (HR [95%-KI]: 0,15 [0,03; 0,67]; p=0,0041). Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Diarrhoe“ (HR [95%-KI]: 1,21 [1,01; 1,44]; p=0,0334) sowie für schwere unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Diarrhoe“ (HR [95%-KI]: 2,42 [1,26; 4,64]; p=0,0060) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Diarrhoe“ (HR [95%-KI]: 4,43 [0,98; 20,06]; p=0,0344).

#### *SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Ein Vorteil im Interventionsarm zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Gesichtsödem“ (HR [95%-KI]: 0,15 [0,04; 0,51]; p=0,0004). Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Schüttelfrost“ (HR [95%-KI]: 2,10 [1,39; 3,16]; p=0,0003).

#### *SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Ein Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Änderungen der Haarfarbe“ (HR [95%-KI]: 0,06 [0,01; 0,26]; p<0,0001), „gelbe Hautfarbe“ (HR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,26]; p<0,0001), „Exfoliation der Haut“ (HR [95%-KI]: 0,34 [0,14; 0,82]; p=0,0123), „Hautverfärbung“ (HR [95%-KI]: 0,10 [0,02; 0,46]; p=0,0003) und „schwellendes Gesicht“ (HR [95%-KI]: 0,15 [0,03; 0,67]; p=0,0040). Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Pruritus“ (HR [95%-KI]: 2,46 [1,56; 3,89]; p<0,0001), „Ausschlag makulo-papulös“ (HR [95%-KI]: 2,36 [1,05; 5,30]; p=0,0319), „nächtliche Schweißausbrüche“

(HR [95%-KI]: 2,57 [1,08; 6,12]; p=0,0271) und „Pruritus generalisiert“ (HR [95%-KI]: 13,55 [1,79; 102,67]; p=0,0010).

### *SOC „Untersuchungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Untersuchungen“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen. Auch für schwere unerwünschte Ereignisse aus dieser SOC insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Untersuchungen“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Ein Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Thrombozytenzahl vermindert“ (HR [95%-KI]: 0,12 [0,06; 0,26]; p<0,0001), „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 0,08 [0,03; 0,21]; p<0,0001), „Leukozytenzahl erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 0,07 [0,02; 0,23]; p<0,0001) und „Lymphozytenzahl erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 0,05 [0,01; 0,37]; p<0,0001) sowie für schwere unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 0,03 [0,00; 0,21]; p<0,0001). Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Gewicht erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 2,30 [1,57; 3,37]; p<0,0001), „Alaninaminotransferase erhöht“ (HR [95%-KI]: 1,57 [1,10; 2,25]; p=0,0124), „Auswurf fraktion verkleinert“ (HR [95%-KI]: 2,15 [1,18; 3,92]; p=0,0106) und „Kortikotropin im Blut erhöht“ (HR [95%-KI]: 6,58 [1,51; 28,68]; p=0,0038) sowie für schwere unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ (HR [95%-KI]: 2,35 [1,17; 4,72]; p=0,0129).

Bei den schweren unerwünschten Ereignissen mit dem PT „Thrombozytenzahl vermindert“ (0% im Interventionsarm versus 5% im Kontrollarm) und dem PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ (0% im Interventionsarm versus 3% im Kontrollarm) war zwar zwischen den Studienarmen jeweils ein Unterschied in der Inzidenz erkennbar, das Hazard Ratio und der Log-Rank-Test waren jedoch in beiden Fällen nicht berechenbar.

### *SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 1,48 [1,25; 1,76]; p<0,0001).

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Ein Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Pleuraerguss“ (HR [95%-KI]: 0,38 [0,14; 0,98]; p=0,0379) und „Schluckauf“ (HR [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,56]; p=0,0009). Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Dysphonie“ (HR [95%-KI]: 9,54 [5,76; 15,79]; p<0,0001) und „Dyspnoe“ (HR [95%-KI]: 1,38 [1,00; 1,91]; p=0,0468).

*SOC „Erkrankungen des Nervensystems“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant niedriger als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,80 [0,67; 0,96]; p=0,0157).

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Ein Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Geschmacksstörung“ (HR [95%-KI]: 0,33 [0,24; 0,44]; p<0,0001) und „Ageusie“ (HR [95%-KI]: 0,16 [0,03; 0,70]; p=0,0053). Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Tremor“ (HR [95%-KI]: 2,95 [0,97; 9,01]; p=0,0459) und „Somnolenz“ (HR [95%-KI]: 3,49 [0,97; 12,53]; p=0,0410).

*SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Arthralgie“ (HR [95%-KI]: 1,56 [1,12; 2,16]; p=0,0083) und „Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ (HR [95%-KI]: 1,92 [1,14; 3,21]; p=0,0119).

*SOC „Gefäßerkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Gefäßerkrankungen“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 1,45 [1,20; 1,76]; p<0,0001). Für schwere unerwünschte Ereignisse aus dieser SOC insgesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 1,41 [1,07; 1,84]; p=0,0132).

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Gefäßerkrankungen“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Hypertonie“ (HR [95%-KI]: 1,48 [1,21; 1,82]; p=0,0001) sowie für schwere unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Hypertonie“ (HR [95%-KI]: 1,41 [1,06; 1,86]; p=0,0166).

*SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant niedriger als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,20 [0,15; 0,27]; p<0,0001). Für schwere unerwünschte Ereignisse aus dieser SOC insgesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu

Gunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 0,10 [0,06; 0,18];  $p < 0,0001$ ), der sich auch für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus dieser SOC insgesamt ergab (HR [95%-KI]: 0,17 [0,05; 0,60];  $p = 0,0017$ ).

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Ein Vorteil im Interventionsarm zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Anämie“ (HR [95%-KI]: 0,20 [0,13; 0,30];  $p < 0,0001$ ), „Thrombozytopenie“ (HR [95%-KI]: 0,14 [0,08; 0,24];  $p < 0,0001$ ), „Neutropenie“ (HR [95%-KI]: 0,06 [0,03; 0,13];  $p < 0,0001$ ) und „Leukopenie“ (HR [95%-KI]: 0,03 [0,00; 0,25];  $p < 0,0001$ ) sowie für schwere unerwünschte Ereignisse mit den PT „Anämie“ (HR [95%-KI]: 0,16 [0,08; 0,33];  $p < 0,0001$ ), „Neutropenie“ (HR [95%-KI]: 0,02 [0,00; 0,15];  $p < 0,0001$ ), und „Thrombozytopenie“ (HR [95%-KI]: 0,03 [0,00; 0,20];  $p < 0,0001$ ) und für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Anämie“ (HR [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,58];  $p = 0,0013$ ). Statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten des Interventionsarms wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

#### *SOC „Endokrine Erkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Endokrine Erkrankungen“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 1,79 [1,36; 2,35];  $p < 0,0001$ ).

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Endokrine Erkrankungen“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Hypothyreose“ (HR [95%-KI]: 1,62 [1,20; 2,18];  $p = 0,0015$ ), „Hyperthyroidismus“ (HR [95%-KI]: 3,00 [1,28; 7,00];  $p = 0,0077$ ) und „Nebenniereninsuffizienz“ (HR [95%-KI]: 14,63 [1,95; 109,67];  $p = 0,0005$ ).

#### *SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Ein Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Hämaturie“ (HR [95%-KI]: 0,49 [0,26; 0,91];  $p = 0,0216$ ) und „Chromurie“ (HR [95%-KI]: 0,09 [0,01; 0,73];  $p = 0,0047$ ). Statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten des Interventionsarms wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

#### *SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 1,81 [1,33; 2,46];  $p = 0,0001$ ).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen wurden in der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

Bei den unerwünschten Ereignissen mit dem PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ war zwar zwischen den Studienarmen ein Unterschied in der Inzidenz erkennbar (13% im Interventionsarm versus 0% im Kontrollarm), das Hazard Ratio und der Log-Rank-Test waren jedoch nicht berechenbar.

#### *SOC „Augenerkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Augenerkrankungen“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Augenerkrankungen“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Ein Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Tränensekretion verstärkt“ (HR [95%-KI]: 0,14 [0,04; 0,51];  $p=0,0007$ ) und „Periorbitalödem“ (HR [95%-KI]: 0,12 [0,03; 0,51];  $p=0,0006$ ). Statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten des Interventionsarms wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

#### *SOC „Herzerkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Herzerkrankungen“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 1,49 [1,01; 2,21];  $p=0,0427$ ). Für schwere unerwünschte Ereignisse aus dieser SOC insgesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 2,61 [1,04; 6,56];  $p=0,0339$ ).

Im Folgenden werden die einzelnen PT aus der SOC „Herzerkrankungen“ benannt, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab: Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Bradykardie“ (HR [95%-KI]: 10,84 [1,40; 84,05];  $p=0,0043$ ).

#### *SOC „Erkrankungen des Immunsystems“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 4,91 [1,70; 14,19];  $p=0,0012$ ).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen wurden in der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

*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.*

Da im vorliegenden Dossier nur eine einzige Studie für die Nutzenbewertung herangezogen wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert.

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert.

Die Überwachung der Patienten auf unerwünschte Ereignisse stellt im klinischen Alltag in Deutschland einen wichtigen Aspekt der ärztlichen Betreuung und Therapiesteuerung dar. Aufgrund der standardisierten und objektiven Erfassung der unerwünschten Ereignisse ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.2.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

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

Tabelle 4-69: Matrix der in den Teilpopulationen durchgeführten Subgruppenanalysen

JAVELIN Renal 101	Durchgeführte Subgruppenanalysen									
Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Geografische Region	Geografische Region (alternative Einteilung)	Abstammung	Ethnie	Vorausgegangene Nephrektomie	MSKCC-Score	PD-L1-Status
<b>MORTALITÄT</b>										
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
<b>MORBIDITÄT</b>										
PFS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FKSI-DRS-Gesamtscore	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT</b>										
FKSI-19-Gesamtscore	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>SICHERHEIT</b>										
UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>○ Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse / ● Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse, die a priori für die Gesamtpopulation der Studie JAVELIN Renal 101 geplant wurde. (Eine separate Auswertung der im Rahmen der Nutzenbewertung betrachteten Teilpopulationen der Studie JAVELIN Renal 101 war nicht präspezifiziert. Somit wurden alle im Rahmen des Dossiers präsentierten Subgruppenanalysen post hoc für die Nutzenbewertungen berechnet.)</p> <p>DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; PD-L1: Programmierter-Zelltod-Ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p>										

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

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (Interaktionsterme)

JAVELIN Renal 101	p-Wert aus Interaktions- bzw. Heterogenitätstest									
Population Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Geografische Region	Geografische Region (alternative Einteilung)	Abstammung	Ethnie	Vorausgegangene Nephrektomie	MSKCC-Score	PD-L1-Status
<b>MORTALITÄT</b>										
<b>Günstiges/intermediäres Risikoprofil</b>										
Gesamtüberleben	0,0744	0,8301	0,3721	0,8070	0,8313	0,9883	0,8023	0,4596	0,6086	0,5313
<b>Ungünstiges Risikoprofil</b>										
Gesamtüberleben	0,2525	0,9896	0,6367	0,2127	<b>0,0448</b>	ND	ND	<b>0,0029</b>	0,5495	0,7065
<b>MORBIDITÄT</b>										
<b>Günstiges/intermediäres Risikoprofil</b>										
PFS	<b>0,0084</b>	0,1843	0,8596	0,2628	0,2215	0,6326	0,3190	0,8864	0,4757	0,2689
EQ-5D VAS	0,9821	0,3022	0,9489	0,7377	0,2724	0,1505	0,5612	0,4738	NB	0,7204
FKSI-DRS-Gesamtscore	0,0748	0,2617	0,9158	0,6698	0,6505	NB	NB	0,0707	NB	0,8507
<b>Ungünstiges Risikoprofil</b>										
PFS	0,0801	0,7025	0,9591	0,9254	0,3677	ND	ND	0,0519	0,2667	0,9253
EQ-5D VAS	0,4028	0,9354	0,6523	0,7101	NB	ND	ND	0,7771	0,4106	<b>0,0230</b>
FKSI-DRS-Gesamtscore	0,4265	0,5941	0,9298	NB	NB	ND	ND	0,2432	0,6419	0,3361

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

JAVELIN Renal 101	p-Wert aus Interaktions- bzw. Heterogenitätstest									
Population Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Geografische Region	Geografische Region (alternative Einteilung)	Abstammung	Ethnie	Vorausgegangene Nephrektomie	MSKCC-Score	PD-L1-Status
<b>GESUNHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT</b>										
<b>Günstiges/intermediäres Risikoprofil</b>										
FKSI-19-Gesamtscore	0,5291	0,2106	0,2525	0,6921	0,7023	0,9661	0,6948	0,4567	NB	0,8892
<b>Ungünstiges Risikoprofil</b>										
FKSI-19-Gesamtscore	0,3792	0,9010	0,9490	0,6941	0,9670	ND	ND	0,2852	0,9104	0,1139
<b>SICHERHEIT</b>										
<b>Günstiges/intermediäres Risikoprofil</b>										
Jegliche UE	0,5413	<b>0,0462</b>	0,1557	0,5755	0,1095	0,2702	0,1993	0,2548	0,2499	0,6063
Schwere UE	0,7261	0,2641	0,7519	0,4690	<b>0,0003</b>	<b>0,0144</b>	0,2526	0,2035	0,8990	0,8372
Schwerwiegende UE	0,0761	0,2573	0,5944	0,5228	0,8799	0,6851	0,1412	0,6643	0,9199	0,4079
Zum Therapieabbruch führende UE (Abbruch von Avelumab oder Axitinib versus Sunitinib)	0,6999	0,4900	0,9285	0,0914	0,1370	0,4526	0,5089	0,9063	0,3314	0,5469
Zum Therapieabbruch führende UE (Abbruch von Avelumab und Axitinib versus Sunitinib)	0,8859	0,1930	0,4624	0,1182	0,3396	0,8788	0,7755	0,3212	0,6629	0,9448
Immunvermittelte UE	0,2582	0,6882	0,8430	0,0647	0,6991	0,1816	0,7585	0,4447	0,7334	0,9973
Schwere Immunvermittelte UE	0,9891	0,9868	0,9884	0,9999	1,0000	1,0000	0,9906	0,9858	0,9999	0,9999

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

JAVELIN Renal 101	p-Wert aus Interaktions- bzw. Heterogenitätstest									
Population Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Geografische Region	Geografische Region (alternative Einteilung)	Abstammung	Ethnie	Vorausgegangene Nephrektomie	MSKCC-Score	PD-L1-Status
Schwerwiegende Immunvermittelte UE	0,9999	0,9999	0,9998	1,0000	1,0000	1,0000	0,9984	1,0000	1,0000	1,0000
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (jeglicher PT)	0,8778	0,8792	0,2096	0,8236	0,4278	<b>0,0270</b>	0,7310	0,2954	0,2703	0,1763
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: PT Übelkeit	0,9505	0,4135	0,1067	0,8996	0,4246	0,8175	0,6645	0,5232	0,5960	0,6622
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: PT Dyspepsie	0,8615	0,4293	0,7101	0,3504	0,1110	0,1753	0,6107	0,2850	0,9442	0,5464
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: PT Mundtrockenheit	0,7373	0,1841	0,5723	0,6364	0,9443	0,7034	0,4587	0,6636	0,9711	0,6972
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: PT Gastroösophageale Refluxerkrankung	0,3680	0,6012	0,2541	0,7614	0,8243	0,9462	0,9853	0,9835	0,7641	0,5508
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: PT Hämorrhoiden	0,8774	0,1457	0,7939	0,4712	0,6217	0,9991	0,9997	0,6068	0,4760	0,1295
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: PT Schüttelfrost	0,7823	0,0986	0,8202	0,3967	0,5745	0,7496	0,9797	0,2973	0,7792	0,3369
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: PT Unwohlsein	0,0617	0,5010	<b>0,0303</b>	0,6430	0,3905	0,3815	0,9868	0,2250	0,9999	0,3309
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	0,2327	0,8333	0,1784	0,4715	0,7173	0,9807	0,9889	0,6450	0,9856	0,5876
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: PT Gesichtsoedem	0,7949	0,8831	0,8207	0,8612	0,8211	0,9951	0,9995	0,9904	0,9999	0,9999

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

JAVELIN Renal 101  Population Endpunkt	p-Wert aus Interaktions- bzw. Heterogenitätstest									
	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Geografische Region	Geografische Region (alternative Einteilung)	Abstammung	Ethnie	Vorausgegangene Nephrektomie	MSKCC-Score	PD-L1-Status
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: PT Pruritus	0,2366	0,5502	0,5296	0,5481	0,8326	0,9814	0,3716	0,6940	0,0597	0,0751
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: PT Änderungen der Haarfarbe	0,9917	0,9909	0,9909	0,9573	0,9998	1,0000	0,9914	0,9897	0,9998	0,9999
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: PT gelbe Hautfarbe	0,9894	0,9900	0,9904	0,9999	1,0000	1,0000	0,9923	0,9990	0,9999	1,0000
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: PT Exfoliation der Haut	0,3662	0,6002	0,8389	0,5556	0,7629	0,9937	0,9996	0,4537	0,9250	0,1229
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: PT Hautverfärbung	0,9909	0,9921	0,9921	0,9999	1,0000	0,8942	0,9928	0,2518	0,8751	0,9558
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: PT Blase	0,9911	0,9936	0,6965	0,9416	1,0000	1,0000	0,9907	0,9929	1,0000	0,4517
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: PT Pruritus generalisiert	0,9921	0,9940	0,9933	1,0000	1,0000	1,0000	0,9995	0,9938	1,0000	1,0000
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: PT schwellendes Gesicht	0,7774	0,8770	0,8127	0,8435	0,8113	1,0000	0,9942	0,9924	1,0000	0,9999
SOC Untersuchungen: PT Gewicht erniedrigt	0,5835	0,8355	0,8923	0,7955	0,9463	0,5564	0,9799	0,8878	0,1945	0,2659
SOC Untersuchungen: PT Alaninaminotransferase erhöht	0,6077	0,9301	0,1578	0,3271	0,3057	0,6396	0,5685	0,6899	0,9834	0,2516
SOC Untersuchungen: PT Thrombozytenzahl vermindert	0,2527	0,7142	0,4825	0,5925	0,7313	0,7659	0,9856	0,1412	0,9998	0,8469

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

JAVELIN Renal 101	p-Wert aus Interaktions- bzw. Heterogenitätstest									
Population Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Geografische Region	Geografische Region (alternative Einteilung)	Abstammung	Ethnie	Vorausgegangene Nephrektomie	MSKCC-Score	PD-L1-Status
SOC Untersuchungen: PT Neutrophilenzahl erniedrigt	0,9844	0,3032	0,8608	0,9998	1,0000	1,0000	0,9877	0,5573	0,9999	0,9998
SOC Untersuchungen: PT Auswurfraction verkleinert	0,9043	0,9927	0,3147	0,9554	0,8461	0,7813	0,9838	0,9236	0,8225	0,1798
SOC Untersuchungen: PT Leukozytenzahl erniedrigt	0,6762	0,1822	0,8859	0,7680	0,8659	0,8671	0,9897	<b>0,0500</b>	0,9999	0,4159
SOC Untersuchungen: PT Lymphozytenzahl erniedrigt	0,9930	0,9927	0,9928	1,0000	1,0000	1,0000	0,9993	0,9921	1,0000	1,0000
SOC Untersuchungen: PT Kortikotropin im Blut erhöht	0,9900	0,9937	0,9903	1,0000	1,0000	1,0000	0,9994	0,9994	1,0000	1,0000
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jeglicher PT)	0,1248	0,0822	<b>0,0318</b>	0,3140	0,7628	0,5906	0,0506	0,3364	0,9547	0,1719
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: PT Dysphonie	0,7739	0,3479	0,6336	0,7678	0,8717	0,1065	<b>0,0245</b>	0,5016	0,8519	0,5319
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: PT Rhinorrhoe	0,4832	0,6580	0,1148	0,2981	0,9856	0,8989	0,9996	0,9866	0,4900	0,3096
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: PT Pleuraerguss	0,5503	0,2633	0,9907	0,7526	0,9253	0,9281	0,9997	0,7080	0,9986	0,5528
SOC Erkrankungen des Nervensystems (jeglicher PT)	0,3678	0,3830	0,0531	0,0913	0,0752	0,2253	0,1794	0,7493	0,2173	0,7896
SOC Erkrankungen des Nervensystems: PT Geschmacksstörung	0,5419	0,7942	0,7835	<b>0,0152</b>	0,7704	0,9018	0,7631	0,4521	0,9995	0,8482
SOC Erkrankungen des Nervensystems: PT Ageusie	0,9251	0,9935	0,9927	1,0000	1,0000	1,0000	0,9996	0,1880	0,9366	1,0000



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

JAVELIN Renal 101  Population Endpunkt	p-Wert aus Interaktions- bzw. Heterogenitätstest									
	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Geografische Region	Geografische Region (alternative Einteilung)	Abstammung	Ethnie	Vorausgegangene Nephrektomie	MSKCC-Score	PD-L1-Status
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: PT Arthralgie	0,3011	0,4299	0,2628	0,9160	0,5843	0,9632	0,4050	0,5207	0,9865	0,1171
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	0,6524	0,7614	0,5524	0,2332	0,3483	0,9467	0,9997	0,3509	0,3108	0,6866
SOC Gefäßerkrankungen (jeglicher PT)	0,9546	<b>0,0044</b>	0,2624	0,3963	<b>0,0144</b>	0,4441	0,7091	0,3994	0,9638	0,6646
SOC Gefäßerkrankungen: PT Hypertonie	0,9997	<b>0,0094</b>	0,2024	0,4892	<b>0,0149</b>	0,4686	0,5741	0,2126	0,9843	0,5458
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jeglicher PT)	<b>0,0404</b>	0,2893	0,6104	0,1214	0,1213	0,4655	0,6219	0,7181	0,4437	0,6878
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: PT Anämie	0,2320	0,0540	0,3736	0,5613	0,6918	0,9931	0,2936	0,7061	0,1888	0,7147
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: PT Thrombozytopenie	0,4469	0,6149	0,1921	0,1512	0,4026	0,7538	0,9276	0,3582	0,8474	0,9160
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: PT Neutropenie	0,9790	0,3190	0,7594	0,8791	0,9728	0,9969	0,9857	0,9816	0,9927	0,3813
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: PT Leukopenie	0,9880	0,9886	0,9913	0,9999	1,0000	1,0000	0,9992	0,9910	0,9999	0,9999
SOC Endokrine Erkrankungen (jeglicher PT)	0,8435	<b>0,0035</b>	0,3929	0,3965	0,7216	0,3601	0,5506	0,0834	0,3023	0,0871
SOC Endokrine Erkrankungen: PT Hypothyreose	0,5643	<b>0,0273</b>	0,4496	0,5305	0,7928	0,6525	0,3180	0,1687	0,1941	<b>0,0470</b>

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

JAVELIN Renal 101	p-Wert aus Interaktions- bzw. Heterogenitätstest									
Population Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Geografische Region	Geografische Region (alternative Einteilung)	Abstammung	Ethnie	Vorausgegangene Nephrektomie	MSKCC-Score	PD-L1-Status
SOC Endokrine Erkrankungen: PT Hyperthyroidismus	0,8526	0,9326	0,9888	0,9828	0,7500	1,0000	0,9909	0,7943	0,6649	0,9444
SOC Endokrine Erkrankungen: PT Nebenniereninsuffizienz	0,9923	0,9937	0,9911	0,9999	1,0000	1,0000	0,9995	0,9931	1,0000	1,0000
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (jeglicher PT)	0,6828	<b>0,0034</b>	0,8121	0,6265	0,8042	0,4461	0,1829	0,2326	0,7097	0,1644
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege: PT Chromurie	0,9923	0,9944	0,9932	0,9999	1,0000	1,0000	0,9995	0,9995	1,0000	1,0000
SOC Augenerkrankungen: PT Tränensekretion verstärkt	0,8424	0,9924	0,9920	0,9303	0,9964	1,0000	0,9996	0,9996	0,6882	1,0000
SOC Augenerkrankungen: PT Periorbitalödem	0,9020	0,9924	0,6378	0,7657	0,7273	1,0000	0,9924	0,9995	1,0000	0,9965
SOC Herzerkrankungen: PT Bradykardie	0,9933	0,9923	0,9936	0,9999	1,0000	1,0000	0,9999	0,9931	1,0000	1,0000
SOC Erkrankungen des Immunsystems (jeglicher PT)	0,4060	0,0838	0,7045	0,4234	0,4766	0,8528	0,9925	0,8809	0,7808	0,5783
Schwere UE - SOC Untersuchungen: PT Alaninaminotransferase erhöht	0,3386	0,9882	0,0797	<b>0,0383</b>	0,1524	0,6307	0,4128	0,1237	0,9309	0,6444
Schwere UE - SOC Untersuchungen: PT Neutrophilenzahl erniedrigt	0,9909	0,9894	0,9913	0,9999	1,0000	1,0000	0,9918	0,9886	0,9999	0,9999
Schwere UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (jeglicher PT)	0,3744	0,7971	0,6751	<b>0,0206</b>	0,8784	0,7775	0,4293	0,4940	0,9955	0,7182
Schwere UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: PT Diarrhoe	0,8638	0,1724	0,2491	0,4644	0,1656	1,0000	0,3705	0,3528	0,4631	0,4966

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

JAVELIN Renal 101  Population Endpunkt	p-Wert aus Interaktions- bzw. Heterogenitätstest									
	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Geografische Region	Geografische Region (alternative Einteilung)	Abstammung	Ethnie	Vorausgegangene Nephrektomie	MSKCC-Score	PD-L1-Status
Schwere UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jeglicher PT)	0,0519	0,2172	0,2091	0,9127	0,8412	0,9911	0,9987	0,6970	0,8409	0,3946
Schwere UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: PT Neutropenie	0,9888	0,9870	0,9898	0,9999	1,0000	1,0000	0,9987	0,9903	0,9999	0,9999
Schwere UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: PT Anämie	0,9859	0,2042	0,2967	0,8041	0,7671	0,9562	0,9993	0,7545	0,9999	0,7945
Schwere UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: PT Thrombozytopenie	0,9869	0,9903	0,9901	0,9999	1,0000	1,0000	0,9990	0,9914	0,9999	0,9999
<b>Ungünstiges Risikoprofil</b>										
Jegliche UE	0,2395	0,4686	0,4575	<b>0,0061</b>	<b>0,0101</b>	ND	ND	0,8828	0,1928	0,8687
Schwere UE	0,4278	0,5286	0,1086	0,1087	<b>0,0024</b>	ND	ND	0,5186	0,3146	0,3605
Schwerwiegende UE	0,1892	0,6234	0,6329	0,7173	0,3642	ND	ND	0,3217	0,7754	0,5427
Zum Therapieabbruch führende UE (Abbruch von Avelumab oder Axitinib versus Sunitinib)	0,7355	0,6733	0,9068	0,2649	0,6374	ND	ND	0,8268	<b>0,0372</b>	0,6895
Zum Therapieabbruch führende UE (Abbruch von Avelumab und Axitinib versus Sunitinib)	0,5230	0,4008	0,3031	0,1719	0,5890	ND	ND	0,7800	0,2497	0,9554
Immunvermittelte UE	0,9912	0,1736	0,5848	0,9990	0,9804	ND	ND	0,9903	0,9898	0,9260
Schwere Immunvermittelte UE	0,9999	0,9999	0,9997	1,0000	1,0000	ND	ND	1,0000	1,0000	1,0000

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

JAVELIN Renal 101  Population Endpunkt	p-Wert aus Interaktions- bzw. Heterogenitätstest									
	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Geografische Region	Geografische Region (alternative Einteilung)	Abstammung	Ethnie	Vorausgegangene Nephrektomie	MSKCC-Score	PD-L1-Status
Schwerwiegende Immunvermittelte UE	1,0000	0,9999	0,9998	1,0000	1,0000	ND	ND	1,0000	0,9999	1,0000
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: PT Übelkeit	0,1003	0,2060	0,7489	0,3847	0,2200	ND	ND	0,9485	0,9511	0,6081
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: PT Hyperkalzämie	0,9925	0,9998	0,9089	1,0000	0,8804	ND	ND	0,7711	0,2070	0,5268
SOC Gefäßerkrankungen (jeglicher PT)	0,7521	0,1208	0,1809	0,1282	0,0579	ND	ND	0,4281	0,8174	0,9925
SOC Gefäßerkrankungen: PT Hypertonie	0,8252	0,2267	<b>0,0252</b>	<b>0,0477</b>	0,1929	ND	ND	0,7958	0,6903	0,7127
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: PT Arthralgie	0,5025	0,3854	0,7091	0,9431	0,6470	ND	ND	0,2927	0,4082	0,5329
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jeglicher PT)	0,4567	0,9192	0,7964	0,1407	0,6423	ND	ND	0,6328	0,6747	0,9441
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: PT Anämie	0,7482	0,7551	0,9852	0,2648	0,3873	ND	ND	0,8522	0,8939	0,2009
SOC Endokrine Erkrankungen (jeglicher PT)	0,5795	0,0769	0,1822	0,5810	0,9474	ND	ND	0,5053	0,8214	0,5215
SOC Endokrine Erkrankungen: PT Hypothyreose	0,9921	0,2852	0,2285	0,5723	0,7437	ND	ND	0,2477	0,9907	0,9286
Schwere UE - SOC Gefäßerkrankungen (jeglicher PT)	0,6616	0,1144	0,2079	<b>0,0392</b>	0,5241	ND	ND	0,7165	0,7297	0,5428
Schwere UE - SOC Gefäßerkrankungen: PT Hypertonie	0,8049	0,2733	0,0616	0,1481	0,9819	ND	ND	0,8813	0,9998	0,6286
Schwere UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jeglicher PT)	0,4338	0,9914	0,7893	0,9504	0,7551	ND	ND	0,8734	0,7102	0,9992

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

JAVELIN Renal 101	p-Wert aus Interaktions- bzw. Heterogenitätstest									
Population Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Geografische Region	Geografische Region (alternative Einteilung)	Abstammung	Ethnie	Vorausgegangene Nephrektomie	MSKCC-Score	PD-L1-Status
Schwere UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: PT Anämie	0,4657	0,9925	0,7155	0,9817	1,0000	ND	ND	0,9957	0,9687	0,6246
Schwere UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (jeglicher PT)	0,3829	0,9147	0,5396	0,6302	0,6222	ND	ND	0,7494	0,2953	0,8108
Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (jeglicher PT)	0,3786	0,4756	0,2481	0,9999	0,9988	ND	ND	0,5395	0,8965	0,4226
Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jeglicher PT)	0,9934	0,9951	0,9943	1,0000	1,0000	ND	ND	0,9934	0,9938	1,0000
DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; FCSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; NB: Nicht berechenbar; ND: Subgruppenvariable wird nicht dargestellt (<10 Patienten innerhalb mindestens einer Subgruppe); PD-L1: Programmierter-Zelltod-Ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse.										

**Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil**

In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil wurde das Vorliegen einer Effektmodifikation bei 73 Endpunkten (unter Einbeziehung der SOC und PT mit statistisch signifikantem Hazard Ratio in der Hauptanalyse) jeweils für alle zehn der in Abschnitt 4.2.5.5 benannten Subgruppenvariablen untersucht. Von den hieraus resultierenden 730 Interaktions- bzw. Heterogenitätstests konnten fünf aufgrund von Konvergenzproblemen innerhalb einer Subgruppe nicht berechnet werden. Insgesamt 21 der übrigen 725 Tests waren statistisch signifikant.

Auf die signifikanten Effektmodifikationen wird nachfolgend pro Endpunkt eingegangen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.4).

**Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil**

In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil wurde das Vorliegen einer Effektmodifikation bei 29 Endpunkten (unter Einbeziehung der SOC und PT mit statistisch signifikantem Hazard Ratio in der Hauptanalyse) jeweils für acht der zehn in Abschnitt 4.2.5.5 benannten Subgruppenvariablen untersucht (die Subgruppenvariablen „Abstammung“ und „Ethnie“ wurden nicht berücksichtigt, da sich hier Subgruppen mit <10 Patienten ergaben).

Von den hieraus resultierenden 232 Interaktions- bzw. Heterogenitätstests konnten drei aufgrund von Konvergenzproblemen innerhalb einer Subgruppe nicht berechnet werden. Insgesamt zehn der übrigen 229 Tests waren statistisch signifikant.

Auf die statistisch signifikanten Effektmodifikationen wird nachfolgend pro Endpunkt eingegangen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.4).

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

### 4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Gesamtüberleben</b>					
<b>Effektmodifikation durch Geografische Region (alternative Einteilung): p-Wert der Interaktion = 0,0448</b>					
Nordamerika	10/16 (62,5)	17,7 [6,4; NE]	12/20 (60,0)	18,9 [5,8; 25,5]	0,90 [0,39; 2,10]; p=0,8110
Europa	14/31 (45,2)	16,0 [9,1; NE]	24/40 (60,0)	11,6 [8,0; 16,9]	0,69 [0,36; 1,34]; p=0,2724
Asien	5/14 (35,7)	23,8 [9,6; NE]	3/4 (75,0)	11,5 [2,8; NE]	0,45 [0,10; 1,91]; p=0,2652
Restliche Länder	4/11 (36,4)	19,9 [2,8; NE]	6/7 (85,7)	4,2 [0,8; 13,5]	0,15 [0,04; 0,65]; p=0,0045
<b>Gesamtüberleben</b>					
<b>Effektmodifikation durch Vorausgegangene Nephrektomie: p-Wert der Interaktion = 0,0029</b>					
Ja	12/43 (27,9)	NE [17,7; NE]	26/41 (63,4)	10,4 [7,0; 16,9]	0,28 [0,14; 0,56]; p=0,0001
Nein	21/29 (72,4)	11,1 [6,5; 19,9]	19/30 (63,3)	11,6 [5,8; 23,0]	1,17 [0,63; 2,18]; p=0,6223
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Cox-Regressionsmodell/Log-Rank-Test (nicht stratifiziert)</p> <p>FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p>					

**Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil**

In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil zeigten sich für den Endpunkt Gesamtüberleben keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

**Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil**

In der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ergab sich für den Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch den Faktor „Geografische Region (alternative Einteilung)“ ( $p=0,0448$ ) sowie eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch den Faktor „Vorausgegangene Nephrektomie“ ( $p=0,0029$ ).

*Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben nach geografischer Region (alternative Einteilung)*

Der Schätzer des Gesamtüberlebens war in allen vier Regionen (Asien, Restliche Länder, Europa und Nordamerika) gleichgerichtet. Allerdings wird die vorliegende Interaktion aufgrund der äußerst geringen Fallzahl insbesondere in Asien und in den restlichen Ländern nicht als bewertungsrelevant betrachtet.

*Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben nach vorausgegangener Nephrektomie*

Innerhalb der Subgruppe der Patienten mit vorausgegangener Nephrektomie war der Vorteil für den Interventionsarm besonders deutlich, während der Schätzer in der Subgruppe ohne Nephrektomie keinen entsprechenden Effekt erkennen lässt. Grundsätzlich ist zu beachten, dass das Fehlen einer vorhergehenden Nephrektomie bei Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil auf eine besonders fortgeschrittene Erkrankung hindeuten kann, so dass unabhängig von der Therapie eine schlechte Prognose besteht. Darüber hinaus ist die Nephrektomie nicht als prädiktiver Faktor bekannt. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der geringen Zahl der Patienten ohne Nephrektomie wird der Interaktion durch die vorhergehende Nephrektomie keine Bewertungsrelevanz beigemessen.



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

#### 4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (FAS)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Progressionsfreies Überleben</b>					
<b>Effektmodifikation durch Alter: p-Wert der Interaktion = 0,0084</b>					
<65 Jahre	105/218 (48,2)	18,0 [11,0; 23,5]	139/230 (60,4)	8,3 [6,7; 11,2]	0,60 [0,46; 0,77]; p<0,0001
≥65 Jahre	77/147 (52,4)	13,8 [11,1; 20,6]	62/142 (43,7)	12,6 [9,1; NE]	1,04 [0,74; 1,46]; p=0,8102
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Cox-Regressionsmodell/Log-Rank-Test (nicht stratifiziert)</p> <p>FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p>					

**Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil**

In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil ergab sich für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch den Faktor „Alter“ ( $p=0,0084$ ).

*Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben nach Alter*

Innerhalb der Subgruppe der Patienten im Alter <65 Jahre war der Vorteil für den Interventionsarm besonders deutlich, während der Schätzer in der Subgruppe im Alter  $\geq 65$  Jahre keinen entsprechenden Effekt erkennen lässt. Es besteht jedoch keine medizinische Rationale, die eine Abhängigkeit des Behandlungseffekts vom Alter stützt. Unter Berücksichtigung der höheren Unsicherheit, die mit Subgruppenanalysen einhergeht, wird der Interaktion durch Alter innerhalb der vorliegenden Teilpopulation deshalb keine Bewertungsrelevanz beigemessen.

**Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil**

In der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil zeigten sich für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

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

#### 4.3.1.3.2.3 EQ-5D VAS – RCT

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (FAS)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		Differenz <sup>b</sup>
	N	Δ LS-Mean [95%-KI] <sup>a</sup>	N	Δ LS-Mean [95%-KI] <sup>a</sup>	LS-Mean [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]
<b>EQ-5D VAS</b> Effektmodifikation durch PD-L1-Status: p-Wert der Interaktion = 0,0230					
Positiv	40	9,07 [5,06; 13,08]	28	-3,64 [-9,90; 2,62]	12,71 [5,27; 20,14]; p=0,0015 0,89 [0,38; 1,40]
Negativ	14	5,71 [-1,03; 12,44]	17	9,36 [2,44; 16,28]	-3,65 [-13,44; 6,14]; p=0,4489 -0,27 [-0,98; 0,44]
Unbekannt/keine Angabe	7	3,97 [-24,0; 31,98]	3	-9,12 [-84,2; 65,95]	13,09 [-65,13; 91,31]; p=0,6502 0,37 [-1,00; 1,74]
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Mittels MMRM geschätzter adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Studienbeginn während der Behandlungsphase (positive Werte bedeuten eine Verbesserung)</p> <p>b: Mittels MMRM geschätzte adjustierte (standardisierte) Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen während der Behandlungsphase</p> <p>EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; PD-L1: Programmierter-Zelltod-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.</p>					

**Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil**

In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil zeigten sich für den Endpunkt EQ-5D VAS keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

**Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil**

In der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ergab sich für den Endpunkt EQ-5D VAS eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch den Faktor „PD-L1-Status“ ( $p=0,0230$ ).

*Subgruppenergebnisse nach PD-L1-Status*

Abweichend von der Hauptanalyse ergab sich in der Subgruppe der Patienten mit positivem PD-L1-Status ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarm; dagegen gab es in der Subgruppe mit negativem PD-L1-Status sowie der Subgruppe mit unbekanntem PD-L1-Status jeweils keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Unter Berücksichtigung der geringen Zahl der Patienten innerhalb der einzelnen Subgruppen und der höheren Unsicherheit, die mit Subgruppenanalysen einhergeht, wird diesem Ergebnis für die weitere Bewertung jedoch keine Bedeutung zugeschrieben.

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

**4.3.1.3.2.4 Sicherheit – RCT**Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtraten) – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>UE insgesamt</b>					
<b>Effektmodifikation durch Geschlecht: p-Wert der Interaktion = 0,0462</b>					
Männlich	261/262 (99,6)	0,1 [0,1; 0,1]	283/285 (99,3)	0,3 [0,2; 0,3]	1,20 [1,00; 1,44]; p=0,0476
Weiblich	96/96 (100,0)	0,1 [0,1; 0,3]	83/83 (100,0)	0,2 [0,1; 0,3]	0,80 [0,57; 1,11]; p=0,1784
<b>Schwere UE (NCI-CTCAE-Grad ≥3)</b>					
<b>Effektmodifikation durch Geografische Region (alternative Einteilung): p-Wert der Interaktion = 0,0003</b>					
Nordamerika	114/152 (75,0)	4,1 [2,5; 6,5]	112/142 (78,9)	2,3 [1,4; 3,4]	0,74 [0,57; 0,96]; p=0,0236
Europa	99/122 (81,1)	1,8 [1,3; 3,0]	103/142 (72,5)	4,2 [2,4; 5,4]	1,31 [0,99; 1,73]; p=0,0558
Asien	33/43 (76,7)	2,8 [1,4; 11,3]	45/51 (88,2)	0,9 [0,5; 1,4]	0,47 [0,29; 0,76]; p=0,0014
Restliche Länder	27/41 (65,9)	6,0 [1,3; 17,0]	26/33 (78,8)	1,5 [0,5; 4,6]	0,59 [0,34; 1,03]; p=0,0624

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Schwere UE (NCI-CTCAE-Grad ≥3)</b>					
<b>Effektmodifikation durch Abstammung: p-Wert der Interaktion = 0,0144</b>					
Kaukasisch/weiß	212/274 (77,4)	2,8 [1,9; 3,7]	211/276 (76,4)	2,8 [2,3; 4,2]	0,94 [0,77; 1,14]; p=0,5195
Asiatisch	40/52 (76,9)	4,2 [1,8; 11,3]	50/58 (86,2)	0,9 [0,5; 1,5]	0,47 [0,30; 0,72]; p=0,0005
Schwarz/afroamerikanisch	6/9 (66,7)	7,9 [0,3; NE]	8/9 (88,9)	2,0 [0,1; 3,4]	0,16 [0,03; 0,76]; p=0,0087
Sonstige	8/10 (80,0)	1,6 [0,1; 6,0]	10/13 (76,9)	1,1 [0,5; 9,6]	0,94 [0,37; 2,43]; p=0,9050
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Cox-Regressionsmodell/Log-Rank-Test (nicht stratifiziert)</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p>					

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

Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtraten) – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>UE insgesamt</b>					
<b>Effektmodifikation durch Geografische Region: p-Wert der Interaktion = 0,0061</b>					
USA	14/14 (100,0)	0,1 [0,0; 0,2]	14/14 (100,0)	0,3 [0,0; 0,5]	3,55 [1,42; 8,88]; p=0,0051
Kanada/Westeuropa	18/18 (100,0)	0,1 [0,0; 0,3]	28/28 (100,0)	0,1 [0,0; 0,2]	0,52 [0,24; 1,11]; p=0,0871
Restliche Länder	40/40 (100,0)	0,1 [0,0; 0,3]	27/28 (96,4)	0,4 [0,2; 0,6]	1,30 [0,76; 2,23]; p=0,3311
<b>UE insgesamt</b>					
<b>Effektmodifikation durch Geografische Region (alternative Einteilung): p-Wert der Interaktion = 0,0101</b>					
Nordamerika	16/16 (100,0)	0,1 [0,0; 0,2]	19/19 (100,0)	0,2 [0,0; 0,4]	2,64 [1,16; 5,98]; p=0,0183
Europa	31/31 (100,0)	0,2 [0,0; 0,5]	39/40 (97,5)	0,2 [0,1; 0,4]	0,74 [0,43; 1,28]; p=0,2817
Asien	14/14 (100,0)	0,0 [0,0; 0,1]	4/4 (100,0)	0,5 [0,1; 0,5]	13,15 [1,57; 109,82]; p=0,0035
Restliche Länder	11/11 (100,0)	0,1 [0,0; 1,2]	7/7 (100,0)	0,2 [0,1; 0,3]	0,99 [0,35; 2,80]; p=0,9796

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

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Schwere UE</b>					
<b>Effektmodifikation durch Geografische Region (alternative Einteilung): p-Wert der Interaktion = 0,0024</b>					
Nordamerika	15/16 (93,8)	1,4 [0,5; 2,8]	9/19 (47,4)	4,3 [1,4; NE]	3,11 [1,31; 7,38]; p=0,0070
Europa	27/31 (87,1)	2,8 [1,4; 5,5]	30/40 (75,0)	1,9 [1,0; 3,8]	0,88 [0,52; 1,50]; p=0,6327
Asien	11/14 (78,6)	1,4 [0,1; 9,2]	3/4 (75,0)	1,4 [0,1; 2,3]	0,77 [0,20; 2,91]; p=0,7007
Restliche Länder	6/11 (54,5)	2,8 [0,1; NE]	7/7 (100,0)	1,3 [0,2; 1,9]	0,39 [0,13; 1,21]; p=0,0929
<b>Zum Therapieabbruch führende UE (Abbruch von Avelumab oder Axitinib versus Sunitinib)</b>					
<b>Effektmodifikation durch MSKCC-Score: p-Wert der Interaktion = 0,0372</b>					
Intermediär	8/28 (28,6)	NE [9,8; NE]	9/30 (30,0)	16,8 [8,3; NE]	0,79 [0,30; 2,06]; p=0,6245
Ungünstig	20/43 (46,5)	16,9 [4,9; NE]	4/40 (10,0)	NE [NE; NE]	4,06 [1,38; 11,99]; p=0,0062
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Cox-Regressionsmodell/Log-Rank-Test (nicht stratifiziert)</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschte Ereignisse; USA: Vereinigte Staaten von Amerika.</p>					



**Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil**

Mangels einer gesicherten medizinischen Rationale und unter Berücksichtigung der erhöhten Unsicherheit, die mit Subgruppenanalysen einhergeht, wird den beobachteten Interaktionen bei den unerwünschten Ereignissen keine Bedeutung für die weitere Bewertung beigemessen.

In diesem Abschnitt wird auf die statistisch signifikanten Effektmodifikationen bei den Gesamtraten eingegangen. Die signifikanten Effektmodifikationen auf Ebene der SOC und PT sind tabellarisch in Anhang 4-H dargestellt; die Ergebnisse lassen kein systematisches Muster erkennen.

Hinsichtlich der Gesamtraten ergaben sich statistisch signifikante Effektmodifikationen bei der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse durch den Faktor „Geschlecht“ ( $p=0,0462$ ) sowie bei der Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse durch den Faktor „Geografische Region (alternative Einteilung)“ ( $p=0,0003$ ) und durch den Faktor „Abstammung“ ( $p=0,0144$ ).

*Subgruppenergebnisse für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse nach Geschlecht*

Bei den männlichen Patienten zeigte sich bei der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms, während sich bei den weiblichen Patienten ein statistisch nicht signifikanter Vorteil für den Interventionsarm ergab.

*Subgruppenergebnisse für die Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse nach geografischer Region (alternative Einteilung)*

Für die Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse zeigte sich in Europa ein statistisch nicht signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms. In Nordamerika und Asien wurde dagegen ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms verzeichnet. In den restlichen Ländern ergab sich ein statistisch nicht signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms.

*Subgruppenergebnisse für die Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse nach Abstammung*

Der Behandlungseffekt für die Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse war in den vier Subgruppen hinsichtlich der Abstammung der Patienten jeweils gleichgerichtet. In der Subgruppe der asiatischen Patienten und der schwarzen/afroamerikanischen Patienten ergab sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für den Interventionsarm. Dagegen war der Unterschied zwischen den Studienarmen bei den kaukasischen/weißen Patienten sowie den Patienten mit sonstiger Abstammung nur gering.

**Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil**

Mangels einer gesicherten medizinischen Rationale und unter Berücksichtigung der erhöhten Unsicherheit, die mit Subgruppenanalysen einhergeht, wird den beobachteten Interaktionen bei den unerwünschten Ereignissen keine Bedeutung für die weitere Bewertung beigemessen.

In diesem Abschnitt wird auf die statistisch signifikanten Effektmodifikationen bei den Gesamtraten eingegangen. Die signifikanten Effektmodifikationen auf Ebene der SOC und PT

sind tabellarisch in Anhang 4-H dargestellt; die Ergebnisse lassen kein systematisches Muster erkennen.

Hinsichtlich der Gesamtraten ergaben sich statistisch signifikante Effektmodifikationen bei der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse durch den Faktor „Geografische Region“ ( $p=0,0061$ ) und durch den Faktor „Geografische Region (alternative Einteilung)“ ( $p=0,0101$ ), bei der Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse durch den Faktor „Geografische Region (alternative Einteilung)“ ( $p=0,0024$ ) sowie bei der Gesamtrate der zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignisse durch den Faktor „MSKCC-Score“ ( $p=0,0372$ ).

#### *Subgruppenergebnisse für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse nach geografischer Region*

In den USA ergab sich für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms. In der Region der restlichen Länder bestand ein statistisch nicht signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms, in Kanada/Westeuropa ergab sich dagegen ein statistisch nicht signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms.

#### *Subgruppenergebnisse für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse nach geografischer Region (alternative Einteilung)*

Bei der alternativen Einteilung der Region war für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms jeweils in Nordamerika und in Asien zu verzeichnen. In Europa ergab sich ein statistisch nicht signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms. In den restlichen Ländern bestand kein nennenswerter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

#### *Subgruppenergebnisse für die Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse nach geografischer Region (alternative Einteilung)*

Bei der Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse zeigte sich in Nordamerika ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms. Dagegen bestand in Europa, in Asien und in der Region der restlichen Länder ein statistisch nicht signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms.

#### *Subgruppenergebnisse für die Gesamtrate der zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignisse (Abbruch von Avelumab oder Axitinib versus Sunitinib) nach MSKCC-Score*

In der Subgruppe der Patienten mit intermediärem MSKCC-Score lag für die Gesamtrate der zum Therapieabbruch führenden Ereignisse (Abbruch von Avelumab oder Axitinib versus Sunitinib) ein statistisch nicht signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms vor. In der Subgruppe der Patienten mit ungünstigem MSKCC-Risikoprofil bestand dagegen ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms.

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Nachfolgend werden zusammenfassend die Ergebnisse der Studie JAVELIN Renal 101 basierend auf dem aktuellsten verfügbaren Datenschnitt (28. Januar 2019) separat für die Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2), die Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ) sowie für die Gesamtpopulation der Studie beschrieben.

#### **Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil**

##### ***Gesamtüberleben***

Bis zum Datenschnitt verstarben 20% der Patienten im Interventionsarm und 23% der Patienten im Kontrollarm.

Im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein numerischer Überlebensvorteil für die Patienten im Interventionsarm, der jedoch statistisch nicht signifikant war (HR [95%-KI]: 0,87 [0,63; 1,19];  $p=0,3777$ ). Dieses Ergebnis wird durch die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Das mediane Gesamtüberleben wurde weder im Interventionsarm noch im Kontrollarm erreicht. Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Interventionsarm und im Kontrollarm betrug nach einem Jahr 90% gegenüber 88% und nach zwei Jahren 74% gegenüber 71%.

##### ***Progressionsfreies Überleben***

Beim Progressionsfreien Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 0,72 [0,59; 0,88];  $p=0,0016$ ). Dieses Ergebnis wird durch die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens lag bei 15,2 Monaten im Interventionsarm gegenüber 11,0 Monaten im Kontrollarm.

Auch bei der supportiven Analyse der objektiven Ansprechrates und des Progressionsfreien Überlebens unter der Folgetherapie zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für die Patienten im Interventionsarm.

### ***EQ-5D VAS***

Der MMRM-Analyse entsprechend wies die EQ-5D VAS während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert jeweils in beiden Studienarmen eine minimale Verschlechterung von 0,4 Punkten gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (Hedges' g [95%-KI]: 0,00 [-0,15; 0,15]; p=0,9961).

Auch bei den supportiv durchgeführten Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung ergab sich weder mit der MID von 7 Punkten (HR [95%-KI]: 1,02 [0,82; 1,27]; p=0,8460) noch mit der MID von 10 Punkten (HR [95%-KI]: 1,02 [0,82; 1,27]; p=0,8774) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Da die Bewertung der EQ-5D VAS durch die Patienten im Kontrollarm möglicherweise unter dem Eindruck der unmittelbar vorhergehenden Sunitinib-Therapiepause erfolgte, ist eine Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten des Interventionsarms nicht auszuschließen.

### ***FKSI-DRS***

Der MMRM-Analyse entsprechend wies der FKSI-DRS-Gesamtscore während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert im Interventionsarm eine Verschlechterung von 1,2 Punkten gegenüber dem Ausgangswert und im Kontrollarm eine Verschlechterung von 1,1 Punkten gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (Hedges' g [95%-KI]: -0,05 [-0,20; 0,11]; p=0,5572).

Im Rahmen der supportiven Analyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und der Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung des FKSI-DRS-Gesamtscores um mindestens 3 Punkte zeigte sich kein eindeutiges Bild: Bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung wurde ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms festgestellt (HR [95%-KI]: 1,37 [1,12; 1,66]; p=0,0019), bei der Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 0,69 [0,53; 0,92]; p=0,0102). Es ist daher ersichtlich, dass das Ergebnis bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung nicht auf dauerhaften Verschlechterungen beruht.

Bei der Betrachtung der relevanten Subskalen und Items ergab sich lediglich bei dem Item „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die entsprechende Analyse zeigt einen Effekt zu Gunsten des Interventionsarms, der jedoch basierend auf Hedges' g möglicherweise im irrelevanten Bereich liegt.

Da die Bewertung des FKSI-DRS durch die Patienten im Kontrollarm möglicherweise unter dem Eindruck der unmittelbar vorhergehenden Sunitinib-Therapiepause erfolgte, ist eine Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten des Interventionsarms nicht auszuschließen.

### ***FKSI-19***

Der MMRM-Analyse entsprechend wies der FKSI-19-Gesamtscore während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert im Interventionsarm eine Verschlechterung von 3,0 Punkten gegenüber dem Ausgangswert und im Kontrollarm eine Verschlechterung von 2,9 Punkten

gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (Hedges'  $g$  [95%-KI]: -0,02 [-0,17; 0,14];  $p=0,8224$ ).

Bei der Subskala FKSI-FWB zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Da die Bewertung des FKSI-19 durch die Patienten im Kontrollarm möglicherweise unter dem Eindruck der unmittelbar vorhergehenden Sunitinib-Therapiepause erfolgte, ist eine Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten des Interventionsarms nicht auszuschließen.

## **Sicherheit**

### *Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse*

Bei der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis und bei der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei den schweren unerwünschten Ereignissen wurde im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm ein statistisch signifikant geringeres Risiko festgestellt (HR [95%-KI]: 0,83 [0,70; 0,99];  $p=0,0338$ ). Bei den zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignissen (Abbruch von Avelumab oder Axitinib versus Abbruch von Sunitinib) wurde im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm ein statistisch signifikant höheres Risiko festgestellt (HR [95%-KI]: 1,69 [1,19; 2,40];  $p=0,0032$ ). Bei Betrachtung der Ereignisse, die zum vollständigen Abbruch der Studienmedikation führten (Abbruch von Avelumab und Axitinib versus Abbruch von Sunitinib), zeigte sich dagegen ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 0,53 [0,33; 0,83];  $p=0,0053$ ).

### *Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse*

Insgesamt traten bei 45% der Patienten im Interventionsarm und bei 5% der Patienten im Kontrollarm immunvermittelte unerwünschte Ereignisse auf (HR [95%-KI]: 11,00 [6,67; 18,15];  $p<0,0001$ ). Die Inzidenz schwerer immunvermittelter unerwünschter Ereignisse lag bei 12% bzw. 0%. Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse traten im Interventionsarm bei 6% der Patienten auf, während im Kontrollarm keine entsprechenden unerwünschten Ereignisse verzeichnet wurden.

### *Infusionsbedingte Reaktionen*

Infusionsbedingte Reaktionen wurden ausschließlich im Interventionsarm betrachtet. Insgesamt zeigten 28% der Patienten im Interventionsarm mindestens eine Infusionsbedingte Reaktion und jeweils 1% eine schwere Infusionsbedingte Reaktion bzw. eine schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktion.

### *SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant niedriger als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,83 [0,71; 0,98];  $p=0,0245$ ). Das Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse

aus dieser SOC war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 1,57 [1,04; 2,37]; p=0,0320).

Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Übelkeit“ (HR [95%-KI]: 0,76 [0,60; 0,96]; p=0,0190), „Dyspepsie“ (HR [95%-KI]: 0,34 [0,23; 0,51]; p<0,0001), „Gastroösophageale Refluxerkrankung“ (HR [95%-KI]: 0,31 [0,16; 0,58]; p=0,0001) und „Hämorrhoiden“ (HR [95%-KI]: 0,51 [0,26; 0,99]; p=0,0427). Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Mundtrockenheit“ (HR [95%-KI]: 1,76 [1,02; 3,02]; p=0,0392) sowie für schwere unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Diarrhoe“ (HR [95%-KI]: 2,80 [1,38; 5,66]; p=0,0028).

#### *SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Unwohlsein“ (HR [95%-KI]: 0,47 [0,23; 0,99]; p=0,0409), „Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs“ (HR [95%-KI]: 0,45 [0,21; 0,99]; p=0,0411) und „Gesichtsödem“ (HR [95%-KI]: 0,17 [0,05; 0,60]; p=0,0017). Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Schüttelfrost“ (HR [95%-KI]: 2,00 [1,30; 3,06]; p=0,0012).

#### *SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“*

Das Risiko unerwünschter Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Änderungen der Haarfarbe“ (HR [95%-KI]: 0,07 [0,02; 0,31]; p<0,0001), „gelbe Hautfarbe“ (HR [95%-KI]: 0,04 [0,01; 0,30]; p<0,0001), „Exfoliation der Haut“ (HR [95%-KI]: 0,32 [0,12; 0,82]; p=0,0120), „Hautverfärbung“ (HR [95%-KI]: 0,12 [0,03; 0,54]; p=0,0010) und „schwellendes Gesicht“ (HR [95%-KI]: 0,17 [0,04; 0,78]; p=0,0098). Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Pruritus“ (HR [95%-KI]: 2,64 [1,64; 4,25]; p<0,0001), „nächtliche Schweißausbrüche“ (HR [95%-KI]: 2,36 [0,98; 5,70]; p=0,0491), „Blase“ (HR [95%-KI]: 4,96 [1,10; 22,41]; p=0,0209) und „Pruritus generalisiert“ (HR [95%-KI]: 9,96 [1,28; 77,33]; p=0,0067).

#### *SOC „Untersuchungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Untersuchungen“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen. Auch für schwere unerwünschte Ereignisse aus dieser SOC insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Thrombozytenzahl vermindert“ (HR [95%-KI]: 0,10 [0,04; 0,24];  $p < 0,0001$ ), „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 0,08 [0,03; 0,22];  $p < 0,0001$ ), „Leukozytenzahl erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 0,08 [0,03; 0,28];  $p < 0,0001$ ) und „Lymphozytenzahl erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 0,06 [0,01; 0,48];  $p = 0,0003$ ) sowie für schwere unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 0,03 [0,00; 0,21];  $p < 0,0001$ ). Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Gewicht erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 2,32 [1,55; 3,48];  $p < 0,0001$ ), „Alaninaminotransferase erhöht“ (HR [95%-KI]: 1,53 [1,04; 2,24];  $p = 0,0288$ ), „Auswurfraction verkleinert“ (HR [95%-KI]: 1,99 [1,03; 3,83];  $p = 0,0355$ ) und „Kortikotropin im Blut erhöht“ (HR [95%-KI]: 11,84 [1,55; 90,17];  $p = 0,0024$ ) sowie für schwere unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ (HR [95%-KI]: 2,57 [1,20; 5,51];  $p = 0,0120$ ).

Bei den schweren unerwünschten Ereignissen mit dem PT „Thrombozytenzahl vermindert“ (0% im Interventionsarm versus 6% im Kontrollarm) und dem PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ (0% im Interventionsarm versus 3% im Kontrollarm) war zwar zwischen den Studienarmen jeweils ein Unterschied in der Inzidenz erkennbar, das Hazard Ratio und der Log-Rank-Test waren jedoch in beiden Fällen nicht berechenbar.

#### *SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 1,59 [1,32; 1,92];  $p < 0,0001$ ).

Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Pleuraerguss“ (HR [95%-KI]: 0,30 [0,10; 0,92];  $p = 0,0257$ ). Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Dysphonie“ (HR [95%-KI]: 10,05 [5,98; 16,90];  $p < 0,0001$ ) und „Rhinorrhoe“ (HR [95%-KI]: 2,18 [1,08; 4,38];  $p = 0,0254$ ).

#### *SOC „Erkrankungen des Nervensystems“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant niedriger als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,78 [0,64; 0,95];  $p = 0,0112$ ).

Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Geschmacksstörung“ (HR [95%-KI]: 0,31 [0,23; 0,43];  $p < 0,0001$ ) und „Ageusie“ (HR [95%-KI]: 0,18 [0,04; 0,79];  $p = 0,0104$ ). Statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten des Interventionsarms wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

#### *SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“*

Das Risiko unerwünschter Ereignisse aus der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Statistisch signifikante Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Arthralgie“ (HR [95%-KI]: 1,43 [1,01; 2,03];  $p=0,0435$ ) und „Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ (HR [95%-KI]: 1,76 [1,01; 3,06];  $p=0,0423$ ).

#### *SOC „Gefäßerkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Gefäßerkrankungen“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 1,35 [1,10; 1,66];  $p=0,0037$ ).

Statistisch signifikante Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Hypertonie“ (HR [95%-KI]: 1,33 [1,07; 1,66];  $p=0,0101$ ).

#### *SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant niedriger als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,21 [0,15; 0,29];  $p<0,0001$ ). Für schwere unerwünschte Ereignisse aus dieser SOC insgesamt zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 0,09 [0,04; 0,18];  $p<0,0001$ ).

Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Anämie“ (HR [95%-KI]: 0,20 [0,12; 0,32];  $p<0,0001$ ), „Thrombozytopenie“ (HR [95%-KI]: 0,17 [0,10; 0,30];  $p<0,0001$ ), „Neutropenie“ (HR [95%-KI]: 0,07 [0,03; 0,16];  $p<0,0001$ ) und „Leukopenie“ (HR [95%-KI]: 0,04 [0,01; 0,30];  $p<0,0001$ ) sowie jeweils für schwere unerwünschte Ereignisse mit den PT „Neutropenie“ (HR [95%-KI]: 0,02 [0,00; 0,17];  $p<0,0001$ ), „Anämie“ (HR [95%-KI]: 0,15 [0,06; 0,39];  $p<0,0001$ ) und „Thrombozytopenie“ (HR [95%-KI]: 0,03 [0,00; 0,23];  $p<0,0001$ ). Statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten des Interventionsarms wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

#### *SOC „Endokrine Erkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Endokrine Erkrankungen“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 1,66 [1,24; 2,22];  $p=0,0006$ ).

Statistisch signifikante Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Hypothyreose“ (HR [95%-KI]: 1,42 [1,03; 1,95];  $p=0,0294$ ), „Hyperthyroidismus“ (HR [95%-KI]: 3,75 [1,40; 10,01];  $p=0,0046$ ) und „Nebenniereninsuffizienz“ (HR [95%-KI]: 10,95 [1,43; 83,91];  $p=0,0039$ ).



*SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 1,78 [1,28; 2,47]; p=0,0006).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen wurden in der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

Bei den unerwünschten Ereignissen mit dem PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ war zwar zwischen den Studienarmen ein Unterschied in der Inzidenz erkennbar (11% im Interventionsarm versus 0% im Kontrollarm), das Hazard Ratio und der Log-Rank-Test waren jedoch nicht berechenbar.

*SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Chromurie“ (HR [95%-KI]: 0,10 [0,01; 0,75]; p=0,0053). Signifikante Effekte zu Ungunsten des Interventionsarms wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

*SOC „Augenerkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Augenerkrankungen“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Tränensekretion verstärkt“ (HR [95%-KI]: 0,15 [0,04; 0,58]; p=0,0019), „Periorbitalödem“ (HR [95%-KI]: 0,13 [0,03; 0,57]; p=0,0014) und „Sehen verschwommen“ (HR [95%-KI]: 0,29 [0,08; 1,07]; p=0,0479). Signifikante Effekte zu Ungunsten des Interventionsarms wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

*SOC „Herzkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Herzkrankungen“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Statistisch signifikante Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Bradykardie“ (HR [95%-KI]: 11,15 [1,44; 86,46]; p=0,0037).

*SOC „Erkrankungen des Immunsystems“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 4,22 [1,44; 12,37]; p=0,0044).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen wurden in der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

### **Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil**

#### ***Gesamtüberleben***

Aufgrund der hohen Mortalität in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil verstarben in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil bis zum Datenschnitt 46% der Patienten im Interventionsarm und 63% der Patienten im Kontrollarm.

Im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten im Interventionsarm; das Mortalitätsrisiko bei diesen Patienten war nur halb so hoch wie im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,50 [0,31; 0,81]; p=0,0045). Dieses Ergebnis wird durch die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Die mediane Überlebensdauer lag im Interventionsarm bei 21,2 Monaten und im Kontrollarm bei 11,0 Monaten. Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Interventionsarm und im Kontrollarm betrug nach einem Jahr 64% gegenüber 48% und nach zwei Jahren 42% gegenüber 22%.

#### ***Progressionsfreies Überleben***

Beim Progressionsfreien Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 0,54 [0,36; 0,84]; p=0,0049). Dieses Ergebnis wird durch die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens lag bei 6,0 Monaten im Interventionsarm gegenüber 2,9 Monaten im Kontrollarm.

Auch bei der supportiven Analyse der objektiven Ansprechrates und des Progressionsfreien Überlebens unter der Folgetherapie zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für die Patienten im Interventionsarm.

#### ***EQ-5D VAS***

Der MMRM-Analyse entsprechend wies die EQ-5D VAS während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert im Interventionsarm eine Verbesserung von 6,9 Punkten gegenüber dem Ausgangswert und im Kontrollarm eine Verbesserung von 0,8 Punkten gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant, wobei nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Effektgröße im irrelevanten Bereich liegt (Hedges' g [95%-KI]: 0,42 [0,04; 0,80]; p=0,0321).

Auch bei den supportiv durchgeführten Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung ergab sich weder mit der MID von 7 Punkten (HR [95%-KI]: 0,63 [0,35; 1,14]; p=0,1278) noch mit der MID von 10 Punkten (HR [95%-KI]: 0,60 [0,33; 1,10]; p=0,0981) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Da die Bewertung der EQ-5D VAS durch die Patienten im Kontrollarm möglicherweise unter dem Eindruck der unmittelbar vorhergehenden Sunitinib-Therapiepause erfolgte, ist eine Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten des Interventionsarms nicht auszuschließen.

### ***FKSI-DRS***

Der MMRM-Analyse entsprechend wies der FKSI-DRS-Gesamtscore während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert im Interventionsarm eine Verbesserung von 2,2 Punkten gegenüber dem Ausgangswert und im Kontrollarm eine Verbesserung von 0,1 Punkten gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant, wobei nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Effektgröße im irrelevanten Bereich liegt (Hedges' g [95%-KI]: 0,49 [0,11; 0,87]; p=0,0111).

Im Rahmen der supportiven Analyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des FKSI-DRS-Gesamtscores um mindestens 3 Punkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,74 [0,38; 1,44]; p=0,3784). Bei der Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung des FKSI-DRS-Gesamtscores um mindestens 3 Punkte wurde ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms festgestellt (HR [95%-KI]: 0,39 [0,16; 0,94]; p=0,0303).

Bei der Betrachtung der relevanten Subskalen und Items ergaben sich bei der Subskala FKSI-DRS-P sowie den Items „Ich habe Schmerzen“ und „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. In allen drei Fällen zeigt die entsprechende Analyse jeweils einen Effekt zu Gunsten des Interventionsarms, der jedoch basierend auf Hedges' g möglicherweise im irrelevanten Bereich liegt.

Da die Bewertung des FKSI-DRS durch die Patienten im Kontrollarm möglicherweise unter dem Eindruck der unmittelbar vorhergehenden Sunitinib-Therapiepause erfolgte, ist eine Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten des Interventionsarms nicht auszuschließen.

### ***FKSI-19***

Der MMRM-Analyse entsprechend wies der FKSI-19-Gesamtscore während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert im Interventionsarm eine Verbesserung von 3,0 Punkten gegenüber dem Ausgangswert und im Kontrollarm eine Verschlechterung von 2,2 Punkten gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant und ist zudem als klinisch relevant einzustufen (Hedges' g [95%-KI]: 0,64 [0,26; 1,03]; p=0,0010).

Bei der Subskala FKSI-FWB zeigte zwar ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms, basierend auf Hedges' g kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effekt im irrelevanten Bereich liegt.

Da die Bewertung des FKSI-19 durch die Patienten im Kontrollarm möglicherweise unter dem Eindruck der unmittelbar vorhergehenden Sunitinib-Therapiepause erfolgte, ist eine Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten des Interventionsarms nicht auszuschließen.

## **Sicherheit**

### *Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse*

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse ergaben sich im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse*

Insgesamt traten bei 42% der Patienten im Interventionsarm und bei 4% der Patienten im Kontrollarm Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse auf (HR [95%-KI]: 9,79 [2,98; 32,14];  $p < 0,0001$ ). Schwere und schwerwiegende Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse wurden im Interventionsarm bei jeweils 13% der Patienten verzeichnet, während im Kontrollarm keine entsprechenden Ereignisse berichtet wurden.

### *Infusionsbedingte Reaktionen*

Infusionsbedingte Reaktionen wurden ausschließlich im Interventionsarm betrachtet. Insgesamt zeigten 32% der Patienten im Interventionsarm mindestens eine Infusionsbedingte Reaktion, 6% eine schwere und 3% eine schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktion.

### *SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen. Für schwere unerwünschte Ereignisse aus dieser SOC insgesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 0,32 [0,13; 0,81];  $p = 0,0117$ ). Auch für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm für diese SOC insgesamt (HR [95%-KI]: 0,25 [0,07; 0,93];  $p = 0,0266$ ).

Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Übelkeit“ (HR [95%-KI]: 0,56 [0,32; 0,99];  $p = 0,0438$ ). Statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten des Interventionsarms wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

### *SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Statistisch signifikante Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Schüttelfrost“ (HR [95%-KI]: 4,33 [0,92; 20,46];  $p = 0,0449$ ).

*SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Hyperkalzämie“ (HR [95%-KI]: 0,26 [0,07; 0,96]; p=0,0298). Statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten des Interventionsarms wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

Bei den unerwünschten Ereignissen mit dem PT „Hypertriglyzeridämie“ war zwar zwischen den Studienarmen ein Unterschied in der Inzidenz erkennbar (13% im Interventionsarm versus 0% im Kontrollarm), das Hazard Ratio und der Log-Rank-Test waren jedoch nicht berechenbar.

*SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Statistisch signifikante Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Dysphonie“ (HR [95%-KI]: 7,47 [0,93; 60,13]; p=0,0268).

*SOC „Gefäßerkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Gefäßerkrankungen“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 2,11 [1,28; 3,47]; p=0,0028). Für schwere unerwünschte Ereignisse aus dieser SOC insgesamt zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 2,43 [1,12; 5,28]; p=0,0210).

Statistisch signifikante Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Hypertonie“ (HR [95%-KI]: 2,77 [1,54; 4,97]; p=0,0004) sowie für schwere unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Hypertonie“ (HR [95%-KI]: 2,92 [1,23; 6,90]; p=0,0106).

*SOC „Erkrankungen des Nervensystems“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Geschmacksstörung“ (HR [95%-KI]: 0,42 [0,18; 1,00]; p=0,0442). Statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten des Interventionsarms wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

*SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Statistisch signifikante Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Arthralgie“ (HR [95%-KI]: 3,06 [1,01; 9,22];  $p=0,0375$ ).

*SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant niedriger als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,13 [0,07; 0,27];  $p<0,0001$ ). Für schwere unerwünschte Ereignisse aus dieser SOC insgesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 0,11 [0,04; 0,28];  $p<0,0001$ ), der sich auch für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus dieser SOC insgesamt ergab (HR [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,54];  $p=0,0009$ ).

Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Anämie“ (HR [95%-KI]: 0,17 [0,08; 0,35];  $p<0,0001$ ) sowie für schwere unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Anämie“ (HR [95%-KI]: 0,13 [0,04; 0,39];  $p<0,0001$ ). Statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten des Interventionsarms wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

Bei den unerwünschten Ereignissen mit dem PT „Thrombozytopenie“ (0% im Interventionsarm versus 20% im Kontrollarm) und dem PT „Neutropenie“ (0% im Interventionsarm versus 17% im Kontrollarm) sowie den schwerwiegenden Ereignissen mit dem PT „Anämie“ (0% im Interventionsarm versus 11% im Kontrollarm) war zwar zwischen den Studienarmen jeweils ein Unterschied in der Inzidenz erkennbar, das Hazard Ratio und der Log-Rank-Test waren jedoch in allen drei Fällen nicht berechenbar.

*SOC „Endokrine Erkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Endokrine Erkrankungen“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 2,91 [1,25; 6,79];  $p=0,0097$ ).

Statistisch signifikante Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Hypothyreose“ (HR [95%-KI]: 4,49 [1,54; 13,13];  $p=0,0026$ ).

*SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 2,21 [0,99; 4,93]; p=0,0471).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen wurden in der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

Bei den unerwünschten Ereignissen mit dem PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ war zwar zwischen den Studienarmen ein Unterschied in der Inzidenz erkennbar (19% im Interventionsarm versus 0% im Kontrollarm), das Hazard Ratio und der Log-Rank-Test waren jedoch nicht berechenbar.

*SOC „Psychiatrische Erkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 2,34 [0,99; 5,54]; p=0,0468).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen wurden in der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

Bei den unerwünschten Ereignissen mit dem PT „Angst“ war zwar zwischen den Studienarmen ein Unterschied in der Inzidenz erkennbar (14% im Interventionsarm versus 0% im Kontrollarm), das Hazard Ratio und der Log-Rank-Test waren jedoch nicht berechenbar.

**Gesamtpopulation***Gesamtüberleben*

Die mediane Beobachtungsdauer für die Erfassung des Gesamtüberlebens betrug bis zum vorliegenden Datenschnitt 17,6 Monate im Interventionsarm und 16,3 Monate im Kontrollarm. Insgesamt verstarben bis zum Datenschnitt 25% der Patienten im Interventionsarm und 29% der Patienten im Kontrollarm.

Im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein numerischer Überlebensvorteil für die Patienten im Interventionsarm, der jedoch die statistische Signifikanz knapp verfehlte (HR [95%-KI]: 0,80 [0,62; 1,03]; p=0,0784). Dieses Ergebnis wird durch die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Das mediane Gesamtüberleben wurde weder im Interventionsarm noch im Kontrollarm erreicht. Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Interventionsarm und im Kontrollarm betrug nach einem Jahr 86% gegenüber 82% und nach zwei Jahren 69% gegenüber 64%.

### ***Progressionsfreies Überleben***

Beim Progressionsfreien Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 0,69 [0,57; 0,83];  $p < 0,0001$ ). Dieses Ergebnis wird auch durch die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens lag bei 13,3 Monaten im Interventionsarm gegenüber 8,0 Monaten im Kontrollarm.

Auch bei der supportiven Analyse der objektiven Ansprechrates und des Progressionsfreien Überlebens unter der Folgetherapie zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für die Patienten im Interventionsarm.

### ***EQ-5D VAS***

Der MMRM-Analyse entsprechend wies die EQ-5D VAS während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert im Interventionsarm eine geringfügige Verbesserung von 0,6 Punkten gegenüber dem Ausgangswert und im Kontrollarm eine geringfügige Verschlechterung von 0,3 Punkten gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (Hedges'  $g$  [95%-KI]: 0,08 [-0,06; 0,22];  $p = 0,2840$ ).

Auch bei den supportiv durchgeführten Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung ergab sich weder mit der MID von 7 Punkten (HR [95%-KI]: 0,96 [0,79; 1,17];  $p = 0,6974$ ) noch mit der MID von 10 Punkten (HR [95%-KI]: 0,95 [0,78; 1,17];  $p = 0,6452$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Da die Bewertung der EQ-5D VAS durch die Patienten im Kontrollarm möglicherweise unter dem Eindruck der unmittelbar vorhergehenden Sunitinib-Therapiepause erfolgte, ist eine Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten des Interventionsarms nicht auszuschließen.

### ***FKSI-DRS***

Der MMRM-Analyse entsprechend wies der FKSI-DRS-Gesamtscore während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert im Interventionsarm eine Verschlechterung von 0,8 Punkten gegenüber dem Ausgangswert und im Kontrollarm eine Verschlechterung von 1,0 Punkten gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (Hedges'  $g$  [95%-KI]: 0,05 [-0,09; 0,20];  $p = 0,4580$ ).

Im Rahmen der supportiven Analyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und der Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung des FKSI-DRS-Gesamtscores um mindestens 3 Punkte zeigte sich kein eindeutiges Bild: Bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung wurde ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms festgestellt (HR [95%-KI]: 1,27 [1,05; 1,53];  $p = 0,0116$ ), bei der Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 0,68 [0,52; 0,88];  $p = 0,0030$ ). Es ist daher ersichtlich, dass das Ergebnis bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung nicht auf dauerhaften Verschlechterungen beruht.



Bei der Betrachtung der relevanten Subskalen und Items ergaben sich in den Items „Ich habe Knochenschmerzen“ und „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. In beiden Fällen zeigt die entsprechende Analyse jeweils einen Effekt zu Gunsten des Interventionsarms, der jedoch basierend auf Hedges' g möglicherweise im irrelevanten Bereich liegt.

Da die Bewertung des FKSI-DRS durch die Patienten im Kontrollarm möglicherweise unter dem Eindruck der unmittelbar vorhergehenden Sunitinib-Therapiepause erfolgte, ist eine Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten des Interventionsarms nicht auszuschließen.

### ***FKSI-19***

Der MMRM-Analyse entsprechend wies der FKSI-19-Gesamtscore während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert im Interventionsarm eine Verschlechterung von 2,2 Punkten gegenüber dem Ausgangswert und im Kontrollarm eine Verschlechterung von 2,9 Punkten gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (Hedges' g [95%-KI]: 0,08 [-0,06; 0,23]; p=0,2499).

Bei der Subskala FKSI-FWB zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Da die Bewertung des FKSI-19 durch die Patienten im Kontrollarm möglicherweise unter dem Eindruck der unmittelbar vorhergehenden Sunitinib-Therapiepause erfolgte, ist eine Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten des Interventionsarms nicht auszuschließen.

### ***Sicherheit***

#### *Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse*

Bei der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, sowie bei der Zeit bis zum ersten schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignis zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei den zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignissen (Abbruch von Avelumab oder Axitinib versus Abbruch von Sunitinib) wurde im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm ein statistisch signifikant höheres Risiko festgestellt (HR [95%-KI]: 1,75 [1,28; 2,38]; p=0,0003). Bei Betrachtung der Ereignisse, die zum vollständigen Abbruch der Studienmedikation führten (Abbruch von Avelumab und Axitinib versus Abbruch von Sunitinib), zeigte sich dagegen ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 0,56 [0,38; 0,83]; p=0,0038).

#### *Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse*

Insgesamt traten bei 45% der Patienten im Interventionsarm und 5% der Patienten im Kontrollarm Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse auf (HR [95%-KI]: 10,93 [6,90; 17,33]; p<0,0001), die Inzidenz schwerer Immunvermittelter unerwünschter Ereignisse lag bei 12% bzw. 0%. Schwerwiegende Immunvermittelte Ereignisse traten im Interventionsarm bei 7% der Patienten auf, während im Kontrollarm keine entsprechenden Ereignisse verzeichnet wurden.

### *Infusionsbedingte Reaktionen*

Infusionsbedingte Reaktionen wurden ausschließlich im Interventionsarm betrachtet. Insgesamt zeigten 29% der Patienten im Interventionsarm mindestens eine Infusionsbedingte Reaktion, 2% eine schwere und 1% eine schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktion.

### *SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant niedriger als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,86 [0,74; 1,00]; p=0,0465). Für schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus der SOC insgesamt unterschied sich das Risiko statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Übelkeit“ (HR [95%-KI]: 0,73 [0,59; 0,91]; p=0,0045), „Dyspepsie“ (HR [95%-KI]: 0,38 [0,26; 0,55]; p<0,0001), „Gastroösophageale Refluxerkrankung“ (HR [95%-KI]: 0,34 [0,19; 0,59]; p<0,0001) und „Hämorrhoiden“ (HR [95%-KI]: 0,49 [0,26; 0,93]; p=0,0250) sowie für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Abdominalschmerz“ (HR [95%-KI]: 0,15 [0,03; 0,67]; p=0,0041). Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Diarrhoe“ (HR [95%-KI]: 1,21 [1,01; 1,44]; p=0,0334) sowie für schwere unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Diarrhoe“ (HR [95%-KI]: 2,42 [1,26; 4,64]; p=0,0060) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Diarrhoe“ (HR [95%-KI]: 4,43 [0,98; 20,06]; p=0,0344).

### *SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Gesichtsödem“ (HR [95%-KI]: 0,15 [0,04; 0,51]; p=0,0004). Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Schüttelfrost“ (HR [95%-KI]: 2,10 [1,39; 3,16]; p=0,0003).

### *SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Änderungen der Haarfarbe“ (HR [95%-KI]: 0,06 [0,01; 0,26]; p<0,0001), „gelbe Hautfarbe“ (HR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,26]; p<0,0001), „Exfoliation der Haut“ (HR [95%-KI]: 0,34 [0,14; 0,82]; p=0,0123), „Hautverfärbung“ (HR [95%-KI]:

0,10 [0,02; 0,46];  $p=0,0003$ ) und „schwellendes Gesicht“ (HR [95%-KI]: 0,15 [0,03; 0,67];  $p=0,0040$ ). Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Pruritus“ (HR [95%-KI]: 2,46 [1,56; 3,89];  $p<0,0001$ ), „Ausschlag makulo-papulös“ (HR [95%-KI]: 2,36 [1,05; 5,30];  $p=0,0319$ ), „nächtliche Schweißausbrüche“ (HR [95%-KI]: 2,57 [1,08; 6,12];  $p=0,0271$ ) und „Pruritus generalisiert“ (HR [95%-KI]: 13,55 [1,79; 102,67];  $p=0,0010$ ).

#### *SOC „Untersuchungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Untersuchungen“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen. Auch für schwere unerwünschte Ereignisse aus dieser SOC insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Thrombozytenzahl vermindert“ (HR [95%-KI]: 0,12 [0,06; 0,26];  $p<0,0001$ ), „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 0,08 [0,03; 0,21];  $p<0,0001$ ), „Leukozytenzahl erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 0,07 [0,02; 0,23];  $p<0,0001$ ) und „Lymphozytenzahl erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 0,05 [0,01; 0,37];  $p<0,0001$ ) sowie für schwere unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 0,03 [0,00; 0,21];  $p<0,0001$ ). Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Gewicht erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 2,30 [1,57; 3,37];  $p<0,0001$ ), „Alaninaminotransferase erhöht“ (HR [95%-KI]: 1,57 [1,10; 2,25];  $p=0,0124$ ), „Auswurffraktion verkleinert“ (HR [95%-KI]: 2,15 [1,18; 3,92];  $p=0,0106$ ) und „Kortikotropin im Blut erhöht“ (HR [95%-KI]: 6,58 [1,51; 28,68];  $p=0,0038$ ) sowie für schwere unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ (HR [95%-KI]: 2,35 [1,17; 4,72];  $p=0,0129$ ).

Bei den schweren unerwünschten Ereignissen mit dem PT „Thrombozytenzahl vermindert“ (0% im Interventionsarm versus 5% im Kontrollarm) und dem PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ (0% im Interventionsarm versus 3% im Kontrollarm) war zwar zwischen den Studienarmen jeweils ein Unterschied in der Inzidenz erkennbar, das Hazard Ratio und der Log-Rank-Test waren jedoch in beiden Fällen nicht berechenbar.

#### *SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 1,48 [1,25; 1,76];  $p<0,0001$ ).

Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Pleuraerguss“ (HR [95%-KI]: 0,38 [0,14; 0,98];  $p=0,0379$ ) und „Schluckauf“ (HR [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,56];  $p=0,0009$ ). Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Dysphonie“ (HR [95%-KI]: 9,54 [5,76; 15,79];  $p<0,0001$ ) und „Dyspnoe“ (HR [95%-KI]: 1,38 [1,00; 1,91];  $p=0,0468$ ).

*SOC „Erkrankungen des Nervensystems“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant niedriger als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,80 [0,67; 0,96]; p=0,0157).

Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Geschmacksstörung“ (HR [95%-KI]: 0,33 [0,24; 0,44]; p<0,0001) und „Ageusie“ (HR [95%-KI]: 0,16 [0,03; 0,70]; p=0,0053). Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Tremor“ (HR [95%-KI]: 2,95 [0,97; 9,01]; p=0,0459) und „Somnolenz“ (HR [95%-KI]: 3,49 [0,97; 12,53]; p=0,0410).

*SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Statistisch signifikante Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Arthralgie“ (HR [95%-KI]: 1,56 [1,12; 2,16]; p=0,0083) und „Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems“ (HR [95%-KI]: 1,92 [1,14; 3,21]; p=0,0119).

*SOC „Gefäßerkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Gefäßerkrankungen“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 1,45 [1,20; 1,76]; p<0,0001). Für schwere unerwünschte Ereignisse aus dieser SOC insgesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 1,41 [1,07; 1,84]; p=0,0132).

Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Hypertonie“ (HR [95%-KI]: 1,48 [1,21; 1,82]; p=0,0001) sowie für schwere unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Hypertonie“ (HR [95%-KI]: 1,41 [1,06; 1,86]; p=0,0166).

*SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant niedriger als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,20 [0,15; 0,27]; p<0,0001). Für schwere unerwünschte Ereignisse aus dieser SOC insgesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 0,10 [0,06; 0,18]; p<0,0001), der sich auch für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus dieser SOC insgesamt ergab (HR [95%-KI]: 0,17 [0,05; 0,60]; p=0,0017).

Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Anämie“ (HR [95%-KI]: 0,20 [0,13; 0,30];  $p < 0,0001$ ), „Thrombozytopenie“ (HR [95%-KI]: 0,14 [0,08; 0,24];  $p < 0,0001$ ), „Neutropenie“ (HR [95%-KI]: 0,06 [0,03; 0,13];  $p < 0,0001$ ) und „Leukopenie“ (HR [95%-KI]: 0,03 [0,00; 0,25];  $p < 0,0001$ ) sowie für schwere unerwünschte Ereignisse mit den PT „Anämie“ (HR [95%-KI]: 0,16 [0,08; 0,33];  $p < 0,0001$ ), „Neutropenie“ (HR [95%-KI]: 0,02 [0,00; 0,15];  $p < 0,0001$ ), und „Thrombozytopenie“ (HR [95%-KI]: 0,03 [0,00; 0,20];  $p < 0,0001$ ) und für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Anämie“ (HR [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,58];  $p = 0,0013$ ). Statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten des Interventionsarms wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

#### *SOC „Endokrine Erkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Endokrine Erkrankungen“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 1,79 [1,36; 2,35];  $p < 0,0001$ ).

Statistisch signifikante Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Hypothyreose“ (HR [95%-KI]: 1,62 [1,20; 2,18];  $p = 0,0015$ ), „Hyperthyroidismus“ (HR [95%-KI]: 3,00 [1,28; 7,00];  $p = 0,0077$ ) und „Nebenniereninsuffizienz“ (HR [95%-KI]: 14,63 [1,95; 109,67];  $p = 0,0005$ ).

#### *SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Hämaturie“ (HR [95%-KI]: 0,49 [0,26; 0,91];  $p = 0,0216$ ) und „Chromurie“ (HR [95%-KI]: 0,09 [0,01; 0,73];  $p = 0,0047$ ). Statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten des Interventionsarms wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

#### *SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 1,81 [1,33; 2,46];  $p = 0,0001$ ).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen wurden in der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

Bei den unerwünschten Ereignissen mit dem PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ war zwar zwischen den Studienarmen ein Unterschied in der Inzidenz erkennbar (13% im Interventionsarm versus 0% im Kontrollarm), das Hazard Ratio und der Log-Rank-Test waren jedoch nicht berechenbar.

*SOC „Augenerkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Augenerkrankungen“ insgesamt unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen.

Ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm zeigte sich jeweils für unerwünschte Ereignisse mit den PT „Tränensekretion verstärkt“ (HR [95%-KI]: 0,14 [0,04; 0,51]; p=0,0007) und „Periorbitalödem“ (HR [95%-KI]: 0,12 [0,03; 0,51]; p=0,0006). Statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten des Interventionsarms wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

*SOC „Herzerkrankungen“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Herzerkrankungen“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 1,49 [1,01; 2,21]; p=0,0427). Für schwere unerwünschte Ereignisse aus dieser SOC insgesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten des Interventionsarms (HR [95%-KI]: 2,61 [1,04; 6,56]; p=0,0339).

Statistisch signifikante Vorteile für den Interventionsarm wurden auf PT-Ebene nicht verzeichnet. Ein statistisch signifikanter Effekt zu Ungunsten des Interventionsarms zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit dem PT „Bradykardie“ (HR [95%-KI]: 10,84 [1,40; 84,05]; p=0,0043).

*SOC „Erkrankungen des Immunsystems“*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ insgesamt war im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 4,91 [1,70; 14,19]; p=0,0012).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen wurden in der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ auf PT-Ebene nicht verzeichnet.

## 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 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
- 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 herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. 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 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 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 4.3.1.2.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.



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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.2.1)
<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: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

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*
- *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 4-81: 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

##### 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 4-82: 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 4-83: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

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 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
- 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

##### 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 4-84: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

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.*

Mit der Studie JAVELIN Renal 101 liegt der Nutzenbewertung von Avelumab für die Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom eine randomisierte, kontrollierte, unverblindete, multinationale und multizentrische Phase-III-Studie zugrunde. Nach der Klassifizierung der Evidenzstufen gemäß § 5 Absatz 6 der AM-NutzenV entspricht die Studie dem Evidenzlevel Ib.

Die Studie JAVELIN Renal 101 umfasst Patienten mit nach IMDC günstigem, intermediärem und hohem Risikoprofil. In Übereinstimmung mit der Festlegung des G-BA erfolgt die Darstellung des Zusatznutzens separat für die Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) und die Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ). Die Studie ermöglicht für beide Teilpopulationen einen direkten Vergleich zu der vom G-BA für beide Teilpopulationen festgelegten zVT Sunitinib.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn zeigten sowohl in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil als auch in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen (vgl. Tabelle 4-14).

Für die Studie JAVELIN Renal 101 liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie JAVELIN Renal 101 als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die im vorliegenden Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Die Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben sowie die Endpunkte zur Sicherheit wurden anhand eindeutiger, objektiver bzw. standardisierter Kriterien erfasst und weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Für patientenberichtete Endpunkte zur Symptomatik und zur Lebensqualität ist das Verzerrungspotenzial aufgrund ihrer Erhebung unmittelbar nach der Sunitinib-Behandlungspause sowie der fehlenden Verblindung der Patienten jeweils als potenziell hoch einzustufen.

Die Studie JAVELIN Renal 101 ist noch nicht beendet. In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil liegen vorläufige Daten zum Gesamtüberleben vor, da bisher wenige Todesfälle aufgetreten sind. Für alle anderen Endpunkte liegen belastbare Daten vor.

Insgesamt erlaubt die Studie JAVELIN Renal 101 aufgrund ihrer hohen Aussagekraft die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für beide Teilpopulationen als „Hinweis“ einzustufen.

#### **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.*

Mit der Studie JAVELIN Renal 101 liegt für die Ableitung des Zusatznutzens von Avelumab eine randomisierte aktivkontrollierte Studie vor, die eine Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit Avelumab in Kombination mit Axitinib gegen Sunitinib, der vom G-BA bestimmten zVT für beide Teilpopulationen, vergleicht.

Damit ermöglicht die Studie JAVELIN Renal 101 für beide Teilpopulationen einen direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT.

### Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

Für die Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil nach IMDC werden die Ergebnisse dieser Teilpopulation aus der Studie JAVELIN Renal 101 zusammengefasst und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Avelumab gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT Sunitinib dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen des aktuellsten Datenschnitts vom 28. Januar 2019. Dieser Datenschnitt liegt auch der Zulassung zugrunde.

Tabelle 4-85: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf den Resultaten der Studie JAVELIN Renal 101 – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

Endpunkt	Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib: Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunktkategorie
<b>MORTALITÄT</b>		
Gesamtüberleben	Median (Monate): NE vs. NE HR: 0,87 [0,63; 1,19]; p=0,3777	<b>Zusatznutzen nicht belegt</b>
<b>MORBIDITÄT</b>		
Progressionsfreies Überleben (BICR)	Median (Monate): 15,2 vs.11,0 HR: 0,72 [0,59; 0,88]; p=0,0016	<b>Hinweis auf geringen Zusatznutzen</b>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Hedges' g: 0,00 [-0,15; 0,15]; p=0,9961	
Symptomatik (FKSI-DRS-Gesamtscore)	Hedges' g: -0,05 [-0,20; 0,11]; p=0,5572	
<b>GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT</b>		
FKSI-19-Gesamtscore	Hedges' g: -0,02 [-0,17; 0,14]; p=0,8224	<b>Zusatznutzen nicht belegt</b>

Endpunkt	Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib: Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunktkategorie	
<b>SICHERHEIT</b>			
<i>Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse</i>			
• UE insgesamt	Median (Monate): 0,1 vs. 0,3 HR: 1,10 [0,94; 1,29]; p=0,2315	<b>Kein höherer bzw. geringerer Schaden</b>	
• Schwere UE (NCI-CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Median (Monate): 2,8 vs. 2,3 HR: 0,83 [0,70; 0,99]; p=0,0338		
• Schwerwiegende UE	Median (Monate): 25,0 vs. 26,3 HR: 1,06 [0,83; 1,37]; p=0,6336		
• Zum Therapieabbruch führende UE <sup>a</sup>	Median (Monate): NE vs. NE HR: 1,69 [1,19; 2,40]; p=0,0032		
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>			
• Immunvermittelte UE insgesamt	Median (Monate): 17,3 vs. NE HR: 11,00 [6,67; 18,15]; p<0,0001		
• Schwere Immunvermittelte UE (NCI-CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Median (Monate): NE vs. NE HR: 38,40 [5,29; 278,76]; p<0,0001		
• Schwerwiegende Immunvermittelte UE	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 5,9% vs. 0,0%		
• Infusionsbedingte Reaktionen insgesamt	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 27,9% vs. 0,0%		
• Schwere Infusionsbedingte Reaktionen (NCI-CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 0,8% vs. 0,0%		
• Schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktionen	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 1,1% vs. 0,0%		
<i>Häufige unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)</i>			
Siehe Tabelle 4-60, Tabelle 4-63 und Tabelle 4-66.			

Endpunkt	Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib: Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunktkategorie
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse bei der Sicherheit beziehen sich auf die Zeit bis zum ersten jeweiligen Ereignis (Ereigniszeitanalysen).</p> <p>a: Abbruch von Avelumab oder Axitinib vs. Abbruch von Sunitinib</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index; HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus.</p>		

## **Mortalität**

### *Gesamtüberleben*

In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil verstarben bis zum Datenschnitt 20% der Patienten im Interventionsarm und 23% der Patienten im Kontrollarm. Das mediane Gesamtüberleben wurde bislang weder im Interventionsarm noch im Kontrollarm erreicht. Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Interventionsarm betrug nach einem Jahr 90% gegenüber 88% im Kontrollarm und nach zwei Jahren 74% gegenüber 71%. Basierend auf der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein numerischer Überlebensvorteil für die Kombinationstherapie (HR [95%-KI]: 0,87 [0,63; 1,19]; p=0,3777).

Die mediane Beobachtungszeit von etwa 18 Monaten sowie die geringe Anzahl bisher aufgetretener Ereignisse in der Studie JAVELIN Renal 101 erlaubt noch keine finale Bewertung des Effekts auf das Gesamtüberleben. Dies gilt umso mehr, als in der Literatur für Patienten mit günstigem bzw. intermediärem Risikoprofil unter Therapie mit TKI ein medianes Gesamtüberleben von 43,2 Monaten bzw. 22,5 Monaten berichtet wird [50].

Dass Patienten jedoch von der Therapie mit Avelumab in Kombination mit Axitinib lange profitieren, zeigt sich in der einarmigen Studie JAVELIN Renal 100, in der 29 von 55 Patienten nach gut 52 Wochen medianem Follow-up weiterhin mit Avelumab in Kombination mit Axitinib therapiert werden [53].

In der Kategorie Mortalität kann, basierend auf den Ergebnissen des aktuellen Datenschnitts für den Endpunkt Gesamtüberleben, bislang in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil ein **Zusatznutzen nicht belegt** werden.

## **Morbidität**

### *Progressionsfreies Überleben*

In der Studie JAVELIN Renal 101 zeigten in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil 50% der Patienten im Interventionsarm und 54% der Patienten im Kontrollarm eine Progression oder verstarben. Im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Patienten im Interventionsarm: Das Risiko für eine Progression der Erkrankung oder Tod war bei diesen Patienten 28% geringer als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,72 [0,59; 0,88]; p=0,0016).

Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens lag bei 15,2 Monaten im Interventionsarm gegenüber 11,0 Monaten im Kontrollarm. Für bisherige Therapien mit TKI werden in der Literatur mediane Dauern des progressionsfreien Überlebens von etwa 11 Monaten berichtet [54]. Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens von 15,2 Monaten, sowie die Verlängerung der progressionsfreien Zeit um mehr als 4 Monate, die mit der Therapie von Avelumab in Kombination mit Axitinib erreicht werden, stellt für die Patienten eine klinisch relevante Verbesserung dar.

### *EQ-5D VAS*

In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil ergaben sich während der Behandlung hinsichtlich der EQ-5D VAS vergleichbare Ergebnisse in den Studienarmen. Die MMRM-Analyse zeigte keine statistisch signifikante Differenz zwischen den Behandlungsarmen (Hedges' g [95%-KI]: 0,00 [-0,15; 0,15]; p=0,9961).

### *FKSI-DRS*

In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil ergaben sich während der Behandlung in Bezug auf den FKSI-DRS-Gesamtscore in der MMRM-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Hedges' g [95%-KI]: -0,05 [-0,20; 0,11]; p=0,5572).

Dieses Ergebnis zur Symptomatik wird auch durch die zusätzlich betrachteten Items „Ich habe Schmerzen“, „Ich habe Knochenschmerzen“ und „Ich bin erschöpft“ gestützt, bei denen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten.

In der Kategorie Morbidität ergibt sich, basierend auf den Ergebnissen zu den Endpunkten Progressionsfreies Überleben, EQ-5D VAS und FKSI-DRS, ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Avelumab gegenüber der zVT Sunitinib bei Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### *FKSI-19*

In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil ergaben sich während der Behandlung in Bezug auf den FKSI-19-Gesamtscore in der MMRM-Analyse

keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Hedges' g [95%-KI]: -0,02 [-0,17; 0,14]; p=0,8224).

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist, basierend auf den Ergebnissen des Endpunkts FKSI-19 in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

### ***Sicherheit***

In der Studie JAVELIN Renal 101 zeigte sich in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil bei den unerwünschten Ereignissen im Vergleich der Studienarme insgesamt ein ausgewogenes Bild.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse insgesamt, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für die Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil zusammengefasst. Aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen liefern die rohen Inzidenzen ein verzerrtes Bild und die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen, basierend auf der Zeit bis zum ersten Ereignis, sind heranzuziehen.

#### *Unerwünschte Ereignisse insgesamt*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse unterscheidet sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,10 [0,94; 1,29]; p=0,2315).

#### *Schwere unerwünschte Ereignisse*

Das Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse ist unter Avelumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib um 17% reduziert (HR [95%-KI]: 0,83 [0,70; 0,99]; p=0,0338).

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unterscheidet sich statistisch nicht signifikant zwischen den zwei Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,06 [0,83; 1,37]; p=0,6336).

#### *Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse*

Bei den zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignissen (Abbruch von Avelumab oder Axitinib versus Abbruch von Sunitinib) wurde im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm ein statistisch signifikant höheres Risiko festgestellt (HR [95%-KI]: 1,69 [1,19; 2,40]; p=0,0032).

Bei dieser Analyse ist zu berücksichtigen, dass die Patienten im Interventionsarm zwei Wirkstoffe erhielten und bereits der Abbruch eines der Wirkstoffe (Avelumab oder Axitinib) als Therapieabbruch gewertet wurde, wohingegen im Kontrollarm für lediglich einen Wirkstoff (Sunitinib) ein Abbruch möglich war. Aus diesem Grund war zu erwarten, dass im

Interventionsarm mehr Abbrüche auftreten als im Kontrollarm. Betrachtet man dagegen unerwünschte Ereignisse, die zum vollständigen Abbruch der Studienmedikation führten, zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms: So brachen im Interventionsarm 8% der Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses sowohl die Therapie mit Avelumab als auch die Therapie mit Axitinib ab, während im Kontrollarm 13% der Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Therapie mit Sunitinib abbrachen (HR [95%-KI]: 0,53 [0,33; 0,83];  $p=0,0053$ ).

#### *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*

Das Risiko für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse ist im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 11,00 [6,67; 18,15];  $p<0,0001$ ).

Da Avelumab zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren gehört, ist aufgrund des Wirkmechanismus zu erwarten, dass unter Avelumab mehr Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse auftreten als unter der Therapie mit dem TKI Sunitinib. In der Fachinformation von Avelumab sind entsprechende Hinweise zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen enthalten. Auch im RMP wurden bezüglich der immunvermittelten Nebenwirkungen entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung aufgeführt.

Infusionsbedingte Reaktionen konnten applikationsbedingt ausschließlich im Interventionsarm auftreten. Insgesamt zeigten 28% der Patienten im Interventionsarm mindestens eine Infusionsbedingte Reaktion. Dabei hatten 27% der Patienten ausschließlich leichte Ereignisse und 1% mindestens ein schweres Ereignis. Infusionsbedingte Reaktionen mit NCI-CTCAE-Grad  $\geq 4$  traten nicht auf [55]. Schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktionen zeigten 1% der Patienten.

Aufgrund der Verabreichung von Avelumab als Infusion wurden die Ereignisse für Infusionsbedingte Reaktionen nur im Interventionsarm betrachtet. Im Kontrollarm hingegen können keine entsprechenden, therapiebedingten Ereignisse auftreten, da es sich bei Sunitinib um eine orale Therapie handelt. Die im Interventionsarm aufgetretenen Ereignisse waren bezüglich des Schweregrads von leichter bis moderater Intensität (NCI-CTCAE-Grad 1-3). Da bekannt ist, dass bei der Verabreichung von Avelumab, speziell bei den ersten vier Gaben, infusionsbedingte Reaktionen auftreten können, sind in der Fachinformation entsprechende Hinweise zur Vermeidung, Überwachung und Behandlung enthalten.

#### *Häufige unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)*

Auch bei den SOC und PT herrscht im Vergleich der Studienarme ein ausgewogenes Bild vor (siehe Tabelle 4-60, Tabelle 4-63 und Tabelle 4-66).

#### *Fazit für die Sicherheit*

In der Gesamtschau ergeben sich in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil für die Sicherheit sowohl positive als auch negative Effekte sowohl für die Therapie mit Avelumab in Kombination mit Axitinib als auch für Sunitinib.



Unterstützend zeigt das Ergebnis des patientenberichteten Items „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ einen statistisch signifikanten Effekt zu Gunsten des Interventionsarms, wobei jedoch nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Effektgröße im irrelevanten Bereich liegt.

Für die Kategorie der Sicherheit ergibt sich kein Anzeichen für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, **ein höherer oder geringerer Schaden ist nicht belegt**.

### *Zusatznutzen in der Gesamtschau*

Für die Therapie mit Avelumab ergab sich in der Studie JAVELIN Renal 101 für den Endpunkt Gesamtüberleben ein numerischer Überlebensvorteil für die Patienten im Interventionsarm. In der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil verstarben bisher in beiden Studienarmen etwa 20% der Patienten. Für die Kategorie Mortalität kann aufgrund des frühen Zeitpunkts des aktuellen Datenschnitts der Zusatznutzen nicht belegt werden.

Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens war im Interventionsarm mit 15,2 Monaten gegenüber 11,0 Monaten im Kontrollarm um mehr als 4 Monate verlängert. Für das Progressionsfreie Überleben besteht in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Avelumab. Das Risiko für eine Progression oder zu versterben wurde durch Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib um 28% reduziert. Dies stellt für die Patienten eine klinisch relevante Verbesserung dar. Für die Endpunkte FKSI-DRS und EQ-5D VAS ergaben sich während der Behandlung vergleichbare Ergebnisse in den Studienarmen. In der Kategorie Morbidität ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Avelumab gegenüber der zVT Sunitinib bei Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil.

Für den Endpunkt FKSI-19 zeigten sich während der Behandlung vergleichbare Ergebnisse in den Studienarmen. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt kein Zusatznutzen für Avelumab vor.

Für die Sicherheit ergab sich kein Anzeichen für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab gegenüber Sunitinib. Dies wird gestützt durch das Ergebnis des patientenberichteten Items „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“: hier zeigte sich zwischen den beiden Therapien kein klinisch relevanter Unterschied.

Aufgrund des frühen Zeitpunkts des aktuellen Datenschnitts bezüglich des Gesamtüberlebens wird zusammenfassend für Avelumab in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

**Patienten mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score  $\geq 3$ )**

Für die Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil nach IMDC werden die Ergebnisse dieser Teilpopulation aus der Studie JAVELIN Renal 101 zusammengefasst und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Avelumab gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT Sunitinib dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen des aktuellsten Datenschnitts vom 28. Januar 2019. Dieser Datenschnitt liegt auch der Zulassung zugrunde.

Tabelle 4-86: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf den Resultaten der Studie JAVELIN Renal 101 – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ )

<b>Endpunkt</b>	<b>Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib: Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert</b>	<b>Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunktkategorie</b>
<b>MORTALITÄT</b>		
Gesamtüberleben	Median (Monate): 21,2 vs. 11,0 HR: 0,50 [0,31; 0,81]; p=0,0045	<b>Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>MORBIDITÄT</b>		
Progressionsfreies Überleben (BICR)	Median (Monate): 6,0 vs. 2,9 HR: 0,54 [0,36; 0,84]; p=0,0049	<b>Hinweis auf geringen Zusatznutzen</b>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Hedges' g: 0,42 [0,04; 0,80]; p=0,0321	
Symptomatik (FKSI-DRS-Gesamtscore)	Hedges' g: 0,49 [0,11; 0,87]; p=0,0111	
<b>GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT</b>		
FKSI-19-Gesamtscore	Hedges' g: 0,64 [0,26; 1,03]; p=0,0010	<b>Hinweis auf geringen Zusatznutzen</b>

Endpunkt	Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib: Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunktkategorie	
<b>SICHERHEIT</b>			
<i>Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse</i>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• UE insgesamt</li> </ul>	Median (Monate): 0,1 vs. 0,2 HR: 1,10 [0,76; 1,60]; p=0,6051	<b>Kein höherer bzw. geringerer Schaden</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere UE (NCI-CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> </ul>	Median (Monate): 1,9 vs. 2,2 HR: 1,05 [0,72; 1,55]; p=0,7899		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende UE</li> </ul>	Median (Monate): 8,0 vs. 5,6 HR: 0,84 [0,53; 1,33]; p=0,4589		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zum Therapieabbruch führende UE<sup>a</sup></li> </ul>	Median (Monate): 16,9 vs. NE HR: 1,81 [0,93; 3,51]; p=0,0754		
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunvermittelte UE insgesamt</li> </ul>	Median (Monate): 11,2 vs. NE HR: 9,79 [2,98; 32,14]; p<0,0001		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere Immunvermittelte UE (NCI-CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> </ul>	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 12,5% vs. 0,0%		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende Immunvermittelte UE</li> </ul>	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 12,5% vs. 0,0%		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infusionsbedingte Reaktionen insgesamt</li> </ul>	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 31,9% vs. 0,0%		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere Infusionsbedingte Reaktionen (NCI-CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> </ul>	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 5,6% vs. 0,0%		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktionen</li> </ul>	Median (Monate): NE vs. NE HR: nicht berechenbar Inzidenz: 2,8% vs. 0,0%		
<i>Häufige unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)</i>			
Siehe Tabelle 4-61, Tabelle 4-64 und Tabelle 4-67.			

Endpunkt	Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib: Mediane Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunktkategorie
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse bei der Sicherheit beziehen sich auf die Zeit bis zum ersten jeweiligen Ereignis (Ereigniszeitanalysen).</p> <p>a: Abbruch von Avelumab oder Axitinib vs. Abbruch von Sunitinib</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index; HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium;</p> <p>KI: Konfidenzintervall; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus.</p>		

## Mortalität

### Gesamtüberleben

In der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil verstarben bis zum Datenschnitt 46% der Patienten im Interventionsarm und 63% der Patienten im Kontrollarm. Aufgrund der höheren Mortalität in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil liegen für diese Teilpopulation bereits belastbare Daten zum Gesamtüberleben vor. Im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Überlebensvorteil für die Patienten im Interventionsarm; das Mortalitätsrisiko ist im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm um die Hälfte reduziert (HR [95%-KI]: 0,50 [0,31; 0,81]; p=0,0045). Die mediane Überlebensdauer hat sich mit 21,2 Monaten im Interventionsarm gegenüber den 11,0 Monaten im Kontrollarm fast verdoppelt.

In der Kategorie Mortalität ergibt sich, basierend auf den Ergebnissen für den Endpunkt Gesamtüberleben, ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Avelumab gegenüber der zVT Sunitinib bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil. Die Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um mehr als 10 Monate stellt eine große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens dar.

## Morbidität

### Progressionsfreies Überleben

In der Studie JAVELIN Renal 101 zeigten in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil 63% der Patienten im Interventionsarm und 79% der Patienten im Kontrollarm eine Progression oder verstarben. Im Rahmen der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Patienten im Interventionsarm; das Risiko für eine Progression der Erkrankung oder Tod war bei diesen Patienten 46% geringer als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,54 [0,36; 0,84]; p=0,0049). Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens hat sich mit 6,0 Monaten im Interventionsarm gegenüber 2,9 Monaten im Kontrollarm etwa verdoppelt.

### *EQ-5D VAS*

In der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ergab sich während der Behandlung hinsichtlich der EQ-5D VAS kein relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Der MMRM-Analyse entsprechend wies die EQ-5D VAS während der Behandlung im adjustierten Mittelwert im Interventionsarm eine Verbesserung von 6,9 Punkten und im Kontrollarm eine Verbesserung von 0,8 Punkten gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant; allerdings schließt das für Hedges' g berechnete 95%-Konfidenzintervall den Wert 0,2 mit ein, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Effektgröße im irrelevanten Bereich liegt (Hedges' g [95%-KI]: 0,42 [0,04; 0,80]; p=0,0321).

### *FKSI-DRS*

In der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ergab sich während der Behandlung in Bezug auf den FKSI-DRS-Gesamtscore kein relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Der MMRM-Analyse entsprechend wies der FKSI-DRS-Gesamtscore während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert im Interventionsarm eine Verbesserung von 2,2 Punkten und im Kontrollarm eine Verbesserung von 0,1 Punkten gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant, allerdings schließt das für Hedges' g berechnete 95%-Konfidenzintervall den Wert 0,2 mit ein, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Effektgröße im irrelevanten Bereich liegt (Hedges' g [95%-KI]: 0,49 [0,11; 0,87]; p=0,0111).

Dieses Ergebnis zur Symptomatik wird auch durch die zusätzlich betrachteten Items „Ich habe Schmerzen“, „Ich habe Knochenschmerzen“ und „Ich bin erschöpft“ gestützt. Bei den Items „Ich habe Knochenschmerzen“ und „Ich bin erschöpft“ ergab sich im Rahmen der MMRM-Analyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Für das Item „Ich habe Schmerzen“ zeigte sich dagegen ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms, bei dem jedoch nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Effektgröße im irrelevanten Bereich liegt.

In der Kategorie Morbidität ergibt sich, basierend auf den Ergebnissen zu den Endpunkten Progressionsfreies Überleben, EQ-5D VAS und FKSI-DRS, ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Avelumab gegenüber der zVT Sunitinib bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.

## ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

### *FKSI-19*

In der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ergab sich während der Behandlung in Bezug auf den FKSI-19-Gesamtscore ein Vorteil der Therapie mit Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. In der MMRM-Analyse wies der FKSI-19-Gesamtscore während der Behandlungsphase im adjustierten Mittelwert im Interventionsarm eine Verbesserung von 3,0 Punkten und im Kontrollarm eine Verschlechterung von

2,2 Punkten gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant und zudem als klinisch relevant einzustufen (Hedges' g [95%-KI]: 0,64 [0,26; 1,03]; p=0,0010).

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich, basierend auf den Ergebnissen des Endpunkts FKSI-19, ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Avelumab gegenüber der zVT Sunitinib in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.

### ***Sicherheit***

In der Studie JAVELIN Renal 101 zeigte sich in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil bei den unerwünschten Ereignissen im Vergleich der Studienarme insgesamt ein ausgewogenes Bild.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse insgesamt, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für die Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil zusammengefasst. Aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen liefern die rohen Inzidenzen ein verzerrtes Bild und die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen, basierend auf der Zeit bis zum ersten Ereignis, sind heranzuziehen.

#### *Unerwünschte Ereignisse insgesamt*

Das Risiko für unerwünschte Ereignisse unterscheidet sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,10 [0,76; 1,60]; p=0,6051).

#### *Schwere unerwünschte Ereignisse*

Das Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse unterscheidet sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,05 [0,72; 1,55]; p=0,7899).

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unterscheidet sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 0,84 [0,53; 1,33]; p=0,4589).

#### *Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse*

Das Risiko für zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse (Abbruch von Avelumab oder Axitinib versus Abbruch von Sunitinib) unterscheidet sich statistisch nicht signifikant zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,81 [0,93; 3,51]; p=0,0754). Auch bezüglich der unerwünschten Ereignisse, die zum vollständigen Abbruch der Studienmedikation führten, zeigte sich zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,60 [0,27; 1,34]; p=0,2081).

*Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*

Das Risiko für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse ist im Interventionsarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 9,79 [2,98; 32,14];  $p < 0,0001$ ).

Da Avelumab zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren gehört, ist aufgrund des Wirkmechanismus zu erwarten, dass unter Avelumab mehr Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse auftreten als unter der Therapie mit dem TKI Sunitinib. In der Fachinformation von Avelumab sind entsprechende Hinweise zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen enthalten. Auch im RMP wurden bezüglich der immunvermittelten Nebenwirkungen entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung aufgeführt.

Infusionsbedingte Reaktionen konnten applikationsbedingt ausschließlich im Interventionsarm auftreten. Insgesamt zeigten 32% der Patienten im Interventionsarm mindestens eine Infusionsbedingte Reaktion. Dabei hatten 26% der Patienten ausschließlich leichte Ereignisse und 6% mindestens ein schweres Ereignis; Infusionsbedingte Reaktionen mit NCI-CTCAE-Grad  $\geq 4$  traten nicht auf [55]. Schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktionen zeigten 3% der Patienten.

Aufgrund der Verabreichung von Avelumab als Infusion wurden die Ereignisse für Infusionsbedingte Reaktionen nur im Interventionsarm betrachtet. Im Kontrollarm hingegen können keine entsprechenden, therapiebedingten Ereignisse auftreten, da es sich bei Sunitinib um eine orale Therapie handelt. Die im Interventionsarm aufgetretenen Ereignisse waren bezüglich des Schweregrads von leichter bis moderater Intensität (NCI-CTCAE-Grad 1-3). Da bekannt ist, dass bei der Verabreichung von Avelumab, speziell bei den ersten vier Gaben, infusionsbedingte Reaktionen auftreten können, sind in der Fachinformation entsprechende Hinweise zur Vermeidung, Überwachung und Behandlung enthalten.

*Häufige unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)*

Auch bei den SOC und PT herrscht im Vergleich der Studienarme ein ausgewogenes Bild vor (siehe Tabelle 4-61, Tabelle 4-64 und Tabelle 4-67).

*Fazit für die Sicherheit*

In der Gesamtschau ergeben sich in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil für die Sicherheit sowohl positive als auch negative Effekte sowohl für die Therapie mit Avelumab in Kombination mit Axitinib als auch für Sunitinib.

Unterstützend zeigt das Ergebnis des patientenberichteten Items „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“ einen statistisch signifikanten Effekt zu Gunsten des Interventionsarms, wobei jedoch nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Effektgröße im irrelevanten Bereich liegt.

Für die Kategorie der Sicherheit ergibt sich kein Anzeichen für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, **ein höherer oder geringerer Schaden ist nicht belegt**.

### ***Zusatznutzen in der Gesamtschau***

Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens war im Interventionsarm mit 21,2 Monaten gegenüber 11,0 Monaten im Kontrollarm um 10,2 Monate verlängert. Dies entspricht fast einer Verdoppelung des medianen Gesamtüberlebens unter einer Therapie mit Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Für die Therapie mit Avelumab ergab sich in der Studie JAVELIN Renal 101 für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil. Die Risikoreduktion um 50% stellt eine erhebliche Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens dar und begründet einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität.

Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens war im Interventionsarm mit 6,0 Monaten gegenüber 2,9 Monaten im Kontrollarm etwa verdoppelt. Für das Progressionsfreie Überleben besteht in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Avelumab. Das Risiko für eine Progression oder zu versterben wurde durch Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib um 46% reduziert. Dies stellt für die Patienten eine klinisch relevante Verlängerung des therapeutischen Nutzens dar. Für die Endpunkte FKSI-DRS und EQ-5D VAS lag ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten des Interventionsarms vor. In der Kategorie Morbidität ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Avelumab gegenüber der zVT Sunitinib bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.

Für den Endpunkt FKSI-19 zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Avelumab. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

Für die Sicherheit ergab sich kein Anzeichen für einen höheren oder geringeren Schaden von Avelumab gegenüber Sunitinib. Dies wird gestützt durch das Ergebnis des patientenberichteten Items „Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen“: hier zeigte sich zwischen den beiden Therapien kein klinisch relevanter Unterschied.

Zusammenfassend liegt für Avelumab in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ) ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vor.



#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 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 4-87: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<u>Teilpopulation 1:</u> Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)	Nicht quantifizierbar
<u>Teilpopulation 2:</u> Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 3$ )	Erheblich
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Score.	

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf

---

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

---

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen 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).

Tabelle 4-88: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Studienregistereintrag	Publikationen	Studienberichte und Analysen
<b>Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil</b>			
JAVELIN Renal 101	ClinicalTrials.gov (NCT02684006) [41] EU-CTR (2015-002429-20) [42] ICTRP (NCT02684006) [43] PharmNet.Bund (2015-002429-20) [44]	[40]	Pfizer Inc. Interim Clinical Study Report: A Phase 3, Multinational, Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study of Avelumab (MSB0010718c) in Combination With Axitinib (Inlyta <sup>®</sup> ) Versus Sunitinib (Sutent <sup>®</sup> ) Monotherapy in the First-Line Treatment of Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. 2018. [45] Merck KGaA. Zusatzauswertungen. [55, 56]
<b>Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil</b>			
JAVELIN Renal 101	ClinicalTrials.gov (NCT02684006) [41] EU-CTR (2015-002429-20) [42] ICTRP (NCT02684006) [43] PharmNet.Bund (2015-002429-20) [44]	[40]	Pfizer Inc. Interim Clinical Study Report: A Phase 3, Multinational, Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study of Avelumab (MSB0010718c) in Combination With Axitinib (Inlyta <sup>®</sup> ) Versus Sunitinib (Sutent <sup>®</sup> ) Monotherapy in the First-Line Treatment of Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. 2018. [45] Merck KGaA. Zusatzauswertungen. [55, 56]

#### 4.7 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. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio® (Avelumab). Stand: September 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 30.10.2019]
2. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio® (Avelumab). Stand: Juni 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 17.10.2019]
3. European Medicines Agency. Bavencio-H-C-004338-II-0009-G: EPAR - Assessment Report - Variation. 2019. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio>. [Zugriff am: 07.11.2019]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-030 - Avelumab/Axitinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. 2019.
5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Stand: Zuletzt geändert durch Art. 3 G v. 4.5.2017 I 1050. 2017. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>. [Zugriff am: 01.10.2019]
6. 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.
7. Driscoll JJ, Rixe O. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer J*. 2009;15(5):401-5.
8. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21.
9. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2007. S. 1-19.
10. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf). [Zugriff am: 09.10.2019]
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 5.0. 2017. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>. [Zugriff am: 09.10.2019]
12. 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.
13. Saad ED, Buyse M. Statistical controversies in clinical research: end points other than overall survival are vital for regulatory approval of anticancer agents. *Ann Oncol*. 2016;27(3):373-8.
14. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to

- progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):1987-92.
15. Committee for Medicinal Products for Human Use. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012
  16. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. *Recent Results Cancer Res.* 2014;197:11-29.
  17. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology.* 2009;18(12):1273-80.
  18. Wong MK, Mohamed AF, Hauber AB, Yang JC, Liu Z, Rogerio J, et al. Patients rank toxicity against progression free survival in second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *J Med Econ.* 2012;15(6):1139-48.
  19. Mohamed AF, Hauber AB, Neary MP. Patient benefit-risk preferences for targeted agents in the treatment of renal cell carcinoma. *Pharmacoeconomics.* 2011;29(11):977-88.
  20. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2 (AWMF-Registernummer: 043/017OL). 2017. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/index.php?id=85&type=0>. [Zugriff am: 01.10.2019]
  21. Bergmann L, Bauernhofer T, Bokemeyer C, Casper J, Gauler T, Grünwald V, et al. Nierenzellkarzinom (Hypernephrom): Onkopedia Leitlinie. 2019. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 01.10.2019]
  22. Oronsky B, Carter CA, Reid TR, Scicinski J, Oronsky A, Lybeck M, et al. Confirmatory Trials in the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man--PFS2: A Measure of Therapeutic Action-At-A-Distance. *Neoplasia (New York, NY).* 2015;17(9):716-22.
  23. EuroQoL Group. EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. 2015. Verfügbar unter: [www.euroqol.org](http://www.euroqol.org). [Zugriff am: 09.10.2019]
  24. Szende A, Janssen B, Cabasés J. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Dordrecht, Heidelberg, New York, London: Springer Open; 2014.
  25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung) 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5935/2019-08-15\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-439\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5935/2019-08-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-439_TrG.pdf). [Zugriff am: 09.10.2019]
  26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung). 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3923/2019-08-15\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-439.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3923/2019-08-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-439.pdf). [Zugriff am: 09.10.2019]

27. World Health Organization. WHO Definition of Palliative Care. 2019. Verfügbar unter: <https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>. [Zugriff am: 09.10.2019]
28. Rothrock NE, Jensen SE, Beaumont JL, Abernethy AP, Jacobsen PB, Syrjala K, et al. Development and initial validation of the NCCN/FACT symptom index for advanced kidney cancer. *Value Health*. 2013;16(5):789-96.
29. FACIT.org. Questionnaires: NCCN-FACT FKSI-19 (Version 2). 2010. Verfügbar unter: <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>. [Zugriff am: 09.10.2019]
30. Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N, et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. *Value Health*. 2007;10(4):285-93.
31. Cella D, Yount S, Du H, Dhanda R, Gondek K, Langefeld K, et al. Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *J Support Oncol*. 2006;4(4):191-9.
32. Rao D, Butt Z, Rosenbloom S, Robinson D, Jr., Von Roenn J, Kuzel TM, et al. A Comparison of the Renal Cell Carcinoma-Symptom Index (RCC-SI) and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(2):291-8.
33. Butt Z, Peipert J, Webster K, Chen C, Cella D. General population norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *Cancer*. 2013;119(2):429-37.
34. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy. FKSI -15-DRS. 2007. Verfügbar unter: <http://www.facit.org/LiteratureRetrieve.aspx?ID=45184>. [Zugriff am: 09.10.2019]
35. Luo X, Cappelleri JC, Cella D, Li JZ, Charbonneau C, Kim ST, et al. Using the Rasch Model to Validate and Enhance the Interpretation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index–Disease-Related Symptoms Scale. *Value Health*. 2009;12(4):580-6.
36. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakina A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3763-9.
37. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372(9637):449-56.
38. Pearman TP, Beaumont JL, Mroczek D, O'Connor M, Cella D. Validity and usefulness of a single-item measure of patient-reported bother from side effects of cancer therapy. *Cancer*. 2018;124(5):991-7.
39. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V). Stand: Zuletzt geändert durch Art. 8 G v. 19.10.2012 I 2192. 2012. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/BJNR208100004.html>. [Zugriff am: 01.10.2019]
40. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1103-15.
41. ClinicalTrials.gov. NCT02684006: A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101). 2019. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684006>. [Zugriff am: 04.10.2019]

42. EU-CTR. 2015-002429-20 - Titel: A PHASE 3, MULTINATIONAL, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-ARM STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH AXITINIB (INLYTA®) VERSUS SUNITINIB (SUTENT®) MONOTHERAPY IN THE FIRST-LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA. 0000. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-002429-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002429-20). [Zugriff am: 04.10.2019]
43. ICTRP. NCT02684006 - Titel: A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101). 2019. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684006>. [Zugriff am: 04.10.2019]
44. PharmNet.Bund. 2015-002429-20 - Titel: A PHASE 3, MULTINATIONAL, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-ARM STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH AXITINIB (INLYTA®) VERSUS SUNITINIB (SUTENT®) MONOTHERAPY IN THE FIRST-LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA. 0000. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=121&docId=9&changebranch=true>. [Zugriff am: 04.10.2019]
45. Pfizer Inc. Interim Clinical Study Report: A Phase 3, Multinational, Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study of Avelumab (MSB0010718c) in Combination With Axitinib (Inlyta®) Versus Sunitinib (Sutent®) Monotherapy in the First-Line Treatment of Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. 2018.
46. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/ki\\_d\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 09.10.2019]
47. Goebell PJ, Staehler M, Müller L, Nusch A, Scheffler M, Sauer A, et al. Changes in Treatment Reality and Survival of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma - Analyses From the German Clinical RCC-Registry. Clin Genitourin Cancer. 2018;16(6):e1101-e15.
48. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018;378(14):1277-90.
49. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019;380(12):1116-27.
50. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.
51. Bushmakina A, Cappelleri J, Korytowsky B, Sandin R, Matczak E, Cella D. Sunitinib dosing schedule and data collection timepoints: impact on quality of life in metastatic renal cell carcinoma. Abstract 815P. Ann Oncol. 2012;23(suppl\_9).
52. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4 J (Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil in Kombination



- mit Ipilimumab ). 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2937/2019-02-04\\_Modul4J\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2937/2019-02-04_Modul4J_Nivolumab.pdf). [Zugriff am: 09.10.2019]
53. Choueiri TK, Larkin J, Oya M, Thistlethwaite F, Martignoni M, Nathan P, et al. Preliminary results for avelumab plus axitinib as first-line therapy in patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma (JAVELIN Renal 100): an open-label, dose-finding and dose-expansion, phase 1b trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(4):451-60.
  54. McKay RR, Bosse D, Choueiri TK. Evolving Systemic Treatment Landscape for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(36):3615-23.
  55. Merck KGaA. Zusatzauswertungen der Studie JAVELIN Renal 101 (IA2: Datenschnitt 28. Januar 2019). 2019.
  56. Merck KGaA. Zusatzauswertungen der Studie JAVELIN Renal 101 (IA1: Datenschnitt 20. Juni 2018). 2019.
  57. Pfizer Inc. Statistical Analysis Plan (Version 5.0): A Phase 3, Multinational, Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study of Avelumab (MSB0010718c) in Combination With Axitinib (Inlyta<sup>®</sup>) Versus Sunitinib (Sutent<sup>®</sup>) Monotherapy in the First-Line Treatment of Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. 2018.
  58. Merck Europe B.V. CTD: 2.7.4 Summary of Clinical Safety. 2019.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

*Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):*

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

---

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil**

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	02.10.2019
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2019 October 01
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp kidney carcinoma/ or exp kidney tumor/ or exp kidney cancer/ or exp renal cell carcinoma/ or exp urinary tract cancer/	213.231
2	((renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz* or renal cell\$) and (can#er* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r* or neoplas*)).mp.	416.271
3	(hypernephrom* or ?RCC*).mp.	29.538
4	1 or 2 or 3	471.748
5	exp avelumab/	1.609
6	(avelumab* or bavencio*).mp.	1.661
7	(MSB0010718C or MSB0010718-C or MSB-0010718C or MSB-0010718-C or MSB010718C or MSB010718-C or MSB-010718C or MSB-010718-C or MSB10718C or MSB10718-C or MSB-10718C or MSB-10718-C).mp.	179
8	(PF-06834635 or PF06834635 or PF-6834635 or PF6834635).mp.	0
9	1537032-82-8.rn.	1.549
10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	1.683
11	exp axitinib/	4.427
12	(axitinib* or inlyta*).mp.	4.523
13	(AG013736 or AG-013736 or AG13736 or AG-13736).mp.	636
14	319460-85-0.rn.	3.921
15	11 or 12 or 13 or 14	4.554
16	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1.742.284
17	4 and 10 and 15 and 16	33

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	02.10.2019
<b>Zeitsegment</b>	1946 to October 01, 2019
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp carcinoma, renal cell/ or exp urologic neoplasms/ or exp kidney neoplasms/	130.479
2	((renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz* or renal cell\$) and (can#er* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r* or neoplas*)).mp.	266.812

#	Suchbegriff	Ergebnis
3	(hypernephrom* or ?RCC*).mp.	17.562
4	1 or 2 or 3	275.675
5	(avelumab* or bavencio*).mp.	329
6	(MSB0010718C or MSB0010718-C or MSB-0010718C or MSB-0010718-C or MSB010718C or MSB010718-C or MSB-010718C or MSB-010718-C or MSB10718C or MSB10718-C or MSB-10718C or MSB-10718-C).mp.	10
7	(PF-06834635 or PF06834635 or PF-6834635 or PF6834635).mp.	0
8	1537032-82-8.rn.	0
9	5 or 6 or 7 or 8	330
10	exp axitinib/	462
11	(axitinib* or inlyta*).mp.	915
12	(AG013736 or AG-013736 or AG13736 or AG-13736).mp.	52
13	319460-85-0.rn.	0
14	10 or 11 or 12 or 13	925
15	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	896.877
16	4 and 9 and 14 and 15	2

**Datenbankname** Cochrane Central Register of Controlled Trials  
**Suchoberfläche** Ovid  
**Datum der Suche** 02.10.2019  
**Zeitsegment** August 2019  
**Suchfilter** keine

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp carcinoma, renal cell/ or exp urologic neoplasms/ or exp kidney neoplasms/	2.441
2	((renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz* or renal cell\$) and (can#er* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r* or neoplas*)).mp.	18.159
3	(hypernephrom* or ?RCC*).mp.	1.175
4	1 or 2 or 3	18.379
5	(avelumab* or bavencio*).mp.	151
6	(MSB0010718C or MSB0010718-C or MSB-0010718C or MSB-0010718-C or MSB010718C or MSB010718-C or MSB-010718C or MSB-010718-C or MSB10718C or MSB10718-C or MSB-10718C or MSB-10718-C).mp.	46
7	(PF-06834635 or PF06834635 or PF-6834635 or PF6834635).mp.	0
8	5 or 6 or 7	152
9	(axitinib* or inlyta*).mp.	275
10	(AG013736 or AG-013736 or AG13736 or AG-13736).mp.	43
11	9 or 10	278
12	4 and 8 and 11	14

**Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil**

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	02.10.2019
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2019 October 01
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp kidney carcinoma/ or exp kidney tumor/ or exp kidney cancer/ or exp renal cell carcinoma/ or exp urinary tract cancer/	213.231
2	((renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz* or renal cell\$) and (can#er* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r* or neoplas*)).mp.	416.271
3	(hypernephrom* or ?RCC*).mp.	29.538
4	1 or 2 or 3	471.748
5	exp avelumab/	1.609
6	(avelumab* or bavencio*).mp.	1.661
7	(MSB0010718C or MSB0010718-C or MSB-0010718C or MSB-0010718-C or MSB010718C or MSB010718-C or MSB-010718C or MSB-010718-C or MSB10718C or MSB10718-C or MSB-10718C or MSB-10718-C).mp.	179
8	(PF-06834635 or PF06834635 or PF-6834635 or PF6834635).mp.	0
9	1537032-82-8.rn.	1.549
10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	1.683
11	exp axitinib/	4.427
12	(axitinib* or inlyta*).mp.	4.523
13	(AG013736 or AG-013736 or AG13736 or AG-13736).mp.	636
14	319460-85-0.rn.	3.921
15	11 or 12 or 13 or 14	4.554
16	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1.742.284
17	4 and 10 and 15 and 16	33

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	02.10.2019
<b>Zeitsegment</b>	1946 to October 01, 2019
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp carcinoma, renal cell/ or exp urologic neoplasms/ or exp kidney neoplasms/	130.479
2	((renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz* or renal cell\$) and (can#er* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r* or neoplas*)).mp.	266.812
3	(hypernephrom* or ?RCC*).mp.	17.562
4	1 or 2 or 3	275.675

#	Suchbegriff	Ergebnis
5	(avelumab* or bavencio*).mp.	329
6	(MSB0010718C or MSB0010718-C or MSB-0010718C or MSB-0010718-C or MSB010718C or MSB010718-C or MSB-010718C or MSB-010718-C or MSB10718C or MSB10718-C or MSB-10718C or MSB-10718-C).mp.	10
7	(PF-06834635 or PF06834635 or PF-6834635 or PF6834635).mp.	0
8	1537032-82-8.rn.	0
9	5 or 6 or 7 or 8	330
10	exp axitinib/	462
11	(axitinib* or inlyta*).mp.	915
12	(AG013736 or AG-013736 or AG13736 or AG-13736).mp.	52
13	319460-85-0.rn.	0
14	10 or 11 or 12 or 13	925
15	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	896.877
16	4 and 9 and 14 and 15	2

**Datenbankname** Cochrane Central Register of Controlled Trials  
**Suchoberfläche** Ovid  
**Datum der Suche** 02.10.2019  
**Zeitsegment** August 2019  
**Suchfilter** keine

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp carcinoma, renal cell/ or exp urologic neoplasms/ or exp kidney neoplasms/	2.441
2	((renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz* or renal cell\$) and (can#er* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r* or neoplas*)).mp.	18.159
3	(hypernephrom* or ?RCC*).mp.	1.175
4	1 or 2 or 3	18.379
5	(avelumab* or bavencio*).mp.	151
6	(MSB0010718C or MSB0010718-C or MSB-0010718C or MSB-0010718-C or MSB010718C or MSB010718-C or MSB-010718C or MSB-010718-C or MSB10718C or MSB10718-C or MSB-10718C or MSB-10718-C).mp.	46
7	(PF-06834635 or PF06834635 or PF-6834635 or PF6834635).mp.	0
8	5 or 6 or 7	152
9	(axitinib* or inlyta*).mp.	275
10	(AG013736 or AG-013736 or AG13736 or AG-13736).mp.	43
11	9 or 10	278
12	4 and 8 and 11	14

**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**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern 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 jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

In allen Registerdatenbanken wurden bei der Suche folgende Begriffe getestet:

Avelumab Bavencio	MSB0010718C	MSB010718C	MSB10718C	PF-06834635	1537032-82-8
	MSB0010718-C	MSB010718-C	MSB10718-C	PF 06834635	
	MSB0010718 C	MSB010718 C	MSB10718 C	PF06834635	
	MSB 0010718C	MSB 010718C	MSB 10718C	PF-6834635	
	MSB 0010718-C	MSB 010718-C	MSB 10718-C	PF 6834635	
	MSB 0010718 C	MSB 010718 C	MSB 10718 C	PF6834635	
	MSB-0010718C	MSB-010718C	MSB-10718C		
	MSB-0010718-C	MSB-010718-C	MSB-10718-C		
	MSB-0010718 C	MSB-010718 C	MSB-10718 C		

In die jeweiligen Suchstrategien wurden nur die Begriffe aufgenommen, die einzeln getestet in den entsprechenden Studienregistern >0 Treffer ergaben.

**Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil**

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search">https://clinicaltrials.gov/ct2/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.10.2019
<b>Suchstrategie</b>	avelumab OR bavencio OR MSB0010718C OR MSB0010718-C OR MSB-0010718C OR MSB-0010718-C OR 1537032-82-8 [Intervention]
<b>Treffer</b>	191

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.10.2019
<b>Suchstrategie</b>	avelumab OR bavencio OR MSB0010718C OR 1537032-82-8
<b>Treffer</b>	55

<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.10.2019
<b>Suchstrategie</b>	avelumab OR bavencio OR MSB0010718C OR 1537032-82-8 (Basic Search)
<b>Treffer</b>	351 Treffer für 215 Studien

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.10.2019
<b>Suchstrategie</b>	?avelumab? [Active Substance] ODER ?avelumab? [Textfelder] ODER ?avelumab? [Product name/code] ODER ?bavencio? [Active Substance] ODER ?bavencio? [Product name/code] ODER ? MSB0010718C? [Active Substance] ODER ? MSB0010718C? [Textfelder] ODER ? MSB0010718C? [Product name/code] ODER ?1537032-82-8? [CAS-number]
<b>Treffer</b>	16

***Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil***

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search">https://clinicaltrials.gov/ct2/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.10.2019
<b>Suchstrategie</b>	avelumab OR bavencio OR MSB0010718C OR MSB0010718-C OR MSB-0010718C OR MSB-0010718-C OR 1537032-82-8 [Intervention]
<b>Treffer</b>	191

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.10.2019
<b>Suchstrategie</b>	avelumab OR bavencio OR MSB0010718C OR 1537032-82-8
<b>Treffer</b>	55

<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.10.2019
<b>Suchstrategie</b>	avelumab OR bavencio OR MSB0010718C OR 1537032-82-8 (Basic Search)
<b>Treffer</b>	351 Treffer für 215 Studien

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.10.2019
<b>Suchstrategie</b>	?avelumab? [Active Substance] ODER ?avelumab? [Textfelder] ODER ?avelumab? [Product name/code] ODER ?bavencio? [Active Substance] ODER ?bavencio? [Product name/code] ODER ? MSB0010718C? [Active Substance] ODER ? MSB0010718C? [Textfelder] ODER ? MSB0010718C? [Product name/code] ODER ?1537032-82-8? [CAS-number]
<b>Treffer</b>	16

**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****Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil**

Es wurden keine Treffer auf Volltext-Ebene ausgeschlossen.

**Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil**

Es wurden keine Treffer auf Volltext-Ebene ausgeschlossen.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 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

##### Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil

Tabelle 4-89 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Tabelle 4-90	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-10
ClinicalTrials.gov	191	190 (Laufende Nr. 1-190)	1
EU-CTR	55	54 (Laufende Nr. 191-244)	1
WHO-ICTRP	215	214 (Laufende Nr. 245-458)	1
PharmNet.Bund	16	15 (Laufende Nr. 459-473)	1
Summe	$\Sigma = 477$	$\Sigma = 473$	$\Sigma = 4$

Tabelle 4-90 (Anhang): Ausgeschlossene Studien: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
(1)	NCT01772004	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772004">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772004</a>	A2: Falsche Intervention
(2)	NCT01943461	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor JPN). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943461</a>	A5: Falscher Studientyp
(3)	NCT02155647	Avelumab in Subjects With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155647">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155647</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(4)	NCT02222922	A Study Of PF-06647020 For Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02222922">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02222922</a>	A2: Falsche Intervention
(5)	NCT02349633	Study For Patients With NSCLC EGFR Mutations (Del 19 or L858R +/- T790M). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349633">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349633</a>	A1: Falsche Population
(6)	NCT02395172	Avelumab in Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 200). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395172">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395172</a>	A1: Falsche Population
(7)	NCT02493751	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 100). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493751</a>	A5: Falscher Studientyp
(8)	NCT02554812	A Study Of Avelumab In Combination With Other Cancer Immunotherapies In Advanced Malignancies (JAVELIN Medley). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554812">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554812</a>	A2: Falsche Intervention
(9)	NCT02576574	Avelumab in First-line Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 100). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576574</a>	A1: Falsche Population
(10)	NCT02580058	A Study Of Avelumab Alone Or In Combination With Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Pegylated Liposomal Doxorubicin Alone In Patients With Platinum Resistant/Refractory Ovarian Cancer (JAVELIN Ovarian 200). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580058</a>	A1: Falsche Population
(11)	NCT02584634	Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Avelumab In Combination With Either Crizotinib Or PF-06463922 In Patients With NSCLC. (Javelin Lung 101). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584634">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584634</a>	A1: Falsche Population
(12)	NCT02584829	Localized Radiation Therapy or Recombinant Interferon Beta and Avelumab With or Without Cellular Adoptive Immunotherapy in Treating Patients With Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584829</a>	A1: Falsche Population



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(13)	NCT02603419	Avelumab In Patients With Previously Treated Advanced Stage Classical Hodgkin's Lymphoma (JAVELIN HODGKINS). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603419</a>	A1: Falsche Population
(14)	NCT02603432	A Study Of Avelumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer (JAVELIN Bladder 100). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603432">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603432</a>	A2: Falsche Intervention
(15)	NCT02625610	Avelumab in First-Line Maintenance Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 100). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625610</a>	A1: Falsche Population
(16)	NCT02625623	Avelumab in Third-Line Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 300). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625623</a>	A1: Falsche Population
(17)	NCT02718417	Avelumab in Previously Untreated Patients With Epithelial Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN 100). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718417</a>	A1: Falsche Population
(18)	NCT02767063	Therapies in Combination or Sequentially With Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia Patients in CCR (ACTIW). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02767063">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02767063</a>	A1: Falsche Population
(19)	NCT02859454	Avelumab for People With Recurrent Respiratory Papillomatosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859454">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859454</a>	A1: Falsche Population
(20)	NCT02875613	Avelumab for Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875613</a>	A1: Falsche Population
(21)	NCT02890368	Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368</a>	A2: Falsche Intervention
(22)	NCT02912572	Avelumab in Patients With MSS, MSI-H and POLE-mutated Recurrent or Persistent Endometrial Cancer and of Avelumab/Talazoparib in Patients With MSS Recurrent or Persistent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912572">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912572</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(23)	NCT02915523	Phase 1b/2 Study of Avelumab With or Without Entinostat in Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915523">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915523</a>	A1: Falsche Population
(24)	NCT02923466	Administration of VSV-IFN $\beta$ -NIS Monotherapy and in Combination With Avelumab in Patients With Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923466</a>	A2: Falsche Intervention
(25)	NCT02926196	Adjuvant Treatment for High-risk Triple Negative Breast Cancer Patients With the Anti-PD-11 Antibody Avelumab. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926196</a>	A1: Falsche Population
(26)	NCT02938273	Bioimmunoradiotherapy (Cetuximab/RT/Avelumab). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938273">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938273</a>	A1: Falsche Population
(27)	NCT02943317	Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Clinical Activity of Defactinib in Combination With Avelumab in Epithelial Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943317</a>	A1: Falsche Population
(28)	NCT02951156	Avelumab In Combination Regimens That Include An Immune Agonist, Epigenetic Modulator, CD20 Antagonist and/or Conventional Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951156</a>	A1: Falsche Population
(29)	NCT02952586	Study To Compare Avelumab In Combination With Standard of Care Chemoradiotherapy (SoC CRT) Versus SoC CRT for Definitive Treatment In Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma Of The Head And Neck (JAVELIN HEAD AND NECK 100). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952586">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952586</a>	A1: Falsche Population
(30)	NCT02953561	Avelumab and Azacitidine in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953561">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953561</a>	A1: Falsche Population
(31)	NCT02968940	Avelumab With Hypofractionated Radiation Therapy in Adults With Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968940</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(32)	NCT02994953	A Phase Ib Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics (PK) of Avelumab in Combination With M9241(NHS-IL12) (JAVELIN IL-12). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994953">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994953</a>	A2: Falsche Intervention
(33)	NCT02999087	Randomized Trial of Avelumab-cetuximab-radiotherapy Versus SOCs in LA SCCHN (REACH). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999087</a>	A1: Falsche Population
(34)	NCT03000179	Safety and Efficacy of Avelumab in Small Intestinal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000179">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000179</a>	A1: Falsche Population
(35)	NCT03006848	A Phase II Trial of Avelumab in Patients With Recurrent or Progressive Osteosarcoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006848">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006848</a>	A1: Falsche Population
(36)	NCT03035630	Sunitinib Followed by Avelumab or the Reverse for Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035630</a>	A2: Falsche Intervention
(37)	NCT03046953	Avelumab in Relapsed and Refractory Peripheral T-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046953">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046953</a>	A1: Falsche Population
(38)	NCT03047473	Avelumab in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047473</a>	A1: Falsche Population
(39)	NCT03050554	Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Combined With Avelumab (Anti-PD-L1) for Management of Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050554</a>	A1: Falsche Population
(40)	NCT03050814	Standard of Care Alone or in Combination With Ad-CEA Vaccine and Avelumab in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer QUILT-2.004. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050814">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050814</a>	A1: Falsche Population
(41)	NCT03056599	Precise Local Injection of Anti-cancer Drugs Using Presage's CIVO™ Device in Soft Tissue Sarcoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056599">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056599</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(42)	NCT03074318	Avelumab and Trabectedin in Treating Patients With Liposarcoma or Leiomyosarcoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074318">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074318</a>	A1: Falsche Population
(43)	NCT03076554	A Pilot Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Avelumab (MSB0010718C) in Thymoma and Thymic Carcinoma After Progression on Platinum-Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076554</a>	A1: Falsche Population
(44)	NCT03089658	Expanded Access to Avelumab for Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089658">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089658</a>	A1: Falsche Population
(45)	NCT03135769	Avelumab in Chemo-resistant Gestational Trophoblastic Neoplasias. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135769">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135769</a>	A1: Falsche Population
(46)	NCT03136406	QUILT-3.039: NANT Pancreatic Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136406</a>	A1: Falsche Population
(47)	NCT03147287	Palbociclib After CDK and Endocrine Therapy (PACE). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147287">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147287</a>	A2: Falsche Intervention
(48)	NCT03147404	Phase II Study of Avelumab in Metastatic Gastroentero-pancreatic (GEP) Neuroendocrine Carcinoma (NEC, WHO Grade 3) as Second-line Treatment After Failing to Etoposide+Cisplatin: Integration of Genomic Analysis to Identify Predictive Molecular Subtypes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147404">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147404</a>	A5: Falscher Studientyp
(49)	NCT03150706	Avelumab for MSI-H or POLE Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150706</a>	A1: Falsche Population
(50)	NCT03152565	Avelumab Plus Autologous Dendritic Cell Vaccine in Pre-treated Metastatic Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152565</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(51)	NCT03158883	UCDCC#270: Avelumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Non-responding and Progressing NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158883">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158883</a>	A1: Falsche Population
(52)	NCT03167164	QUILT-3.045: NANT Merkel Cell Carcinoma (MCC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With MCC Who Have Progressed on or After PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167164">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167164</a>	A1: Falsche Population
(53)	NCT03167177	QUILT-3.046: NANT Melanoma Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Melanoma Who Have Progressed On or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167177">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167177</a>	A1: Falsche Population
(54)	NCT03169738	QUILT-3.044: NANT Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With NSCLC Who Have Progressed After Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169738">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169738</a>	A1: Falsche Population
(55)	NCT03169764	QUILT-3.047: NANT Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With HNSCC Who Have Progressed on or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169764">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169764</a>	A1: Falsche Population
(56)	NCT03169777	QUILT-3.050: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic CRC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169777">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169777</a>	A1: Falsche Population
(57)	NCT03169790	QUILT-3.052: NANT Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Relapsed CD20-positive NHL. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169790</a>	A1: Falsche Population
(58)	NCT03174405	Avelumab and Cetuximab in Combination With FOLFOX in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer - The Phase II AVETUX-CRC Trial.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03174405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03174405</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(59)	NCT03175666	QUILT-3.049: NANT Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With TNBC Who Have Progressed on or After Anthracycline-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175666</a>	A1: Falsche Population
(60)	NCT03179410	PD-L1 Inhibition as Checkpoint Immunotherapy for NeuroEndocrine Phenotype Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179410">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179410</a>	A1: Falsche Population
(61)	NCT03186326	Standard Chemotherapy vs Immunotherapie in 2nd Line Treatment of MSI Colorectal Mestastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186326</a>	A1: Falsche Population
(62)	NCT03197571	QUILT-3.048: NANT Urothelial Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Urothelial Cancer Who Have Progressed on or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197571</a>	A1: Falsche Population
(63)	NCT03197584	QUILT-3.051: NANT Ovarian Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Epithelial Ovarian Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care (SoC) Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197584">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197584</a>	A1: Falsche Population
(64)	NCT03200587	Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200587">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200587</a>	A2: Falsche Intervention
(65)	NCT03217747	Avelumab, Utomilumab, Anti-OX40 Antibody PF-04518600, and Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217747">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217747</a>	A2: Falsche Intervention
(66)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of ALT-803 in Combination With PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitor in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667</a>	A5: Falscher Studientyp
(67)	NCT03244176	Feasibility Study of Induction and Maintenance Avelumab Plus R-CHOP in Patients With Diffuse DLBCL: The AvR-CHOP Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244176</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(68)	NCT03252938	Feasibility and Safety of IMP321 for Advanced Stage Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03252938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03252938</a>	A5: Falscher Studientyp
(69)	NCT03258398	A Study to Evaluate eFT508 Alone and in Combination With Avelumab in Subjects With MSS Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258398">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258398</a>	A1: Falsche Population
(70)	NCT03260023	Phase Ib/II of TG4001 and Avelumab in HPV16 Positive R/M Cancers Including Oropharyngeal SCCHN. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260023">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260023</a>	A1: Falsche Population
(71)	NCT03267836	Neoadjuvant Avelumab and Hypofractionated Proton Radiation Therapy Followed by Surgery for Recurrent Radiation-refractory Meningioma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267836</a>	A1: Falsche Population
(72)	NCT03268057	VX15/2503 in Combination With Avelumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03268057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03268057</a>	A1: Falsche Population
(73)	NCT03270176	A Dose-Finding Study of the Second Mitochondrial Activator of Caspases (SMAC) Mimetic Debio 1143 When Given in Combination With Avelumab to Participants With Advanced Solid Malignancies and to Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Platinum-Based Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03270176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03270176</a>	A2: Falsche Intervention
(74)	NCT03271372	Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271372">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271372</a>	A1: Falsche Population
(75)	NCT03278379	Avelumab in G2-3 NET. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278379">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278379</a>	A5: Falscher Studientyp
(76)	NCT03278405	Avelumab in G3 NEC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278405</a>	A5: Falscher Studientyp
(77)	NCT03288350	mDCF + Avelumab in Resectable Esophago-gastric Adenocarcinoma (EGA). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288350">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288350</a>	A1: Falsche Population
(78)	NCT03289533	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced HCC (VEGF Liver 100). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289533">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289533</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(79)	NCT03291314	Clinical Trial on the Combination of Avelumab and Axitinib for the Treatment of Patients With Recurrent Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03291314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03291314</a>	A1: Falsche Population
(80)	NCT03299660	Avelumab With Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299660">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299660</a>	A1: Falsche Population
(81)	NCT03312114	Anti—PD-L1 and SABR for Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312114</a>	A1: Falsche Population
(82)	NCT03317496	Safety And Efficacy Study Of Avelumab Plus Chemotherapy With Or Without Other Anti-Cancer Immunotherapy Agents In Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317496">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317496</a>	A2: Falsche Intervention
(83)	NCT03324282	First-line Gemcitabine/Cisplatin +/- Avelumab in Locally Advanced or Metastatic Bladder Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03324282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03324282</a>	A2: Falsche Intervention
(84)	NCT03329248	QUILT-3.060: NANT Pancreatic Cancer Vaccine: Molecularly Informed Integrated Immunotherapy in Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329248">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329248</a>	A1: Falsche Population
(85)	NCT03330405	Javelin Parp Medley: Avelumab Plus Talazoparib In Locally Advanced Or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330405</a>	A2: Falsche Intervention
(86)	NCT03341806	Avelumab With Laser Interstitial Therapy for Recurrent Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341806">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341806</a>	A1: Falsche Population
(87)	NCT03341845	Neoadjuvant AXITINIB and AVELUMAB for Patients With Localized Clear-cell RCC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341845">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341845</a>	A1: Falsche Population
(88)	NCT03344172	Pre-Operative Trial (PGHA vs. PGH) for Resectable Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344172">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344172</a>	A1: Falsche Population
(89)	NCT03352934	Avelumab Treatment in Patients With Neuroendocrine Carcinomas (NEC G3) Progressive After Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03352934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03352934</a>	A5: Falscher Studientyp



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(90)	NCT03357757	Avelumab With Valproic Acid in Virus-associated Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357757">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357757</a>	A2: Falsche Intervention
(91)	NCT03386929	Survival Prolongation by Rationale Innovative Genomics. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386929">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386929</a>	A1: Falsche Population
(92)	NCT03387085	QUILT-3.067: NANT Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine: Molecularly Informed Integrated Immunotherapy in Subjects With TNBC Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy.. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387085">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387085</a>	A1: Falsche Population
(93)	NCT03387098	QUILT-3.070:Pancreatic Cancer Vaccine: Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387098">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387098</a>	A1: Falsche Population
(94)	NCT03387111	QUILT-3.090: NANT Squamous Cell Carcinoma (SCC) Vaccine: Subjects With SCC Who Have Progressed. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387111</a>	A1: Falsche Population
(95)	NCT03387540	Evaluation of Reporting of Immune Checkpoint Inhibitor Associated Cardio-vascular Adverse Reactions. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387540</a>	A5: Falscher Studientyp
(96)	NCT03389126	Phase II Study of Avelumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma After Prior Sorafenib Treatment. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389126</a>	A1: Falsche Population
(97)	NCT03390296	OX40, Venetoclax, Avelumab, Glasdegib, Gemtuzumab Ozogamicin, and Azacitidine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390296">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390296</a>	A1: Falsche Population
(98)	NCT03390595	Avelumab Plus Carboplatin-gemcitabine in Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390595">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390595</a>	A2: Falsche Intervention
(99)	NCT03391479	A Study of Avelumab in Penile Cancer Who Are Unfit for or Have Progressed After Platinum-Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391479">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391479</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(100)	NCT03395873	Avelumab With Decitabine as First Line for AML Treatment of Patients With AML, Who Are Unfit for Intensive Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395873</a>	A1: Falsche Population
(101)	NCT03399071	Study Title: Peri-operative Immuno-Chemotherapy in Operable Oesophageal and Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399071">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399071</a>	A1: Falsche Population
(102)	NCT03399552	Stereotactic Body Radiation Therapy and Avelumab Immunotherapy for Treatment of Malignant Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399552</a>	A1: Falsche Population
(103)	NCT03403777	Avelumab in Refractory Testicular Germ Cell Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03403777">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03403777</a>	A1: Falsche Population
(104)	NCT03409458	A Dose Escalation and Confirmation Study of PT-112 in Advanced Solid Tumors in Combination With Avelumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409458</a>	A2: Falsche Intervention
(105)	NCT03414658	The AVIATOR Study: Trastuzumab and Vinorelbine With Avelumab OR Avelumab & Utomilumab in Advanced HER2+ Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03414658">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03414658</a>	A1: Falsche Population
(106)	NCT03439501	Avelumab in Relapsed or Refractory Stage III/IV Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma[AVENT STUDY]. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439501</a>	A1: Falsche Population
(107)	NCT03440567	Avelumab, Utomilumab, Rituximab, Ibrutinib, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440567</a>	A1: Falsche Population
(108)	NCT03451773	M7824 (MSB0011359C) in Combination With Gemcitabine in Adults With Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Pancreas. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451773">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451773</a>	A1: Falsche Population
(109)	NCT03451825	Phase I/II Study of Avelumab in Pediatric Cancer Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451825">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451825</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(110)	NCT03472560	A Study of Avelumab in Combination With Axitinib In Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) or Urothelial Cancer (Javelin Medley VEGF). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472560">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472560</a>	A5: Falscher Studientyp
(111)	NCT03475953	A Phase I/II Study of Regorafenib Plus Avelumab in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475953">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475953</a>	A2: Falsche Intervention
(112)	NCT03481920	A Trial of PEGPH20 in Combination With Avelumab in Chemotherapy Resistant Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481920">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481920</a>	A1: Falsche Population
(113)	NCT03483883	Avelumab/Gemcitabine in Sarcomatoid RCC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483883">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483883</a>	A2: Falsche Intervention
(114)	NCT03490292	Avelumab With Chemoradiation for Stage II/III Resectable Esophageal and Gastroesophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03490292">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03490292</a>	A1: Falsche Population
(115)	NCT03491345	K-Basket, Avelumab, Biomarker-driven, Advanced Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03491345">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03491345</a>	A5: Falscher Studientyp
(116)	NCT03492242	Immune CHeckpoint Inhibitors Monitoring of Adverse Drug ReAction. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492242</a>	A5: Falscher Studientyp
(117)	NCT03494322	EACH: Evaluating Avelumab in Combination With Cetuximab in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03494322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03494322</a>	A1: Falsche Population
(118)	NCT03498196	A Window of Opportunity Trial: Avelumab in Non-metastatic Muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498196</a>	A1: Falsche Population
(119)	NCT03498378	Avelumab, Cetuximab, and Palbociclib in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498378">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498378</a>	A1: Falsche Population
(120)	NCT03502681	A Study Combining Eribulin Mesylate With Avelumab in Cisplatin Ineligible Metastatic Urothelial Cell Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502681">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502681</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(121)	NCT03503786	Carboplatin, Paclitaxel With or Without Avelumab in Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503786">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503786</a>	A1: Falsche Population
(122)	NCT03512834	Paclitaxel-Avelumab for Angiosarcoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512834">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512834</a>	A1: Falsche Population
(123)	NCT03514719	PD-L1 Imaging in Non Small Cell Lung Cancer' (PINNACLE). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514719</a>	A1: Falsche Population
(124)	NCT03523390	Phase I/Ib Multiple Ascending Dose Study in China. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523390">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523390</a>	A5: Falscher Studientyp
(125)	NCT03532295	Epacadostat in Combination With Radiation Therapy and Avelumab in Patients With Recurrent Gliomas. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532295">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532295</a>	A1: Falsche Population
(126)	NCT03536780	Avelumab in Combination With Gemcitabine in Advanced Leiomyosarcoma as a Second-line Treatment. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03536780">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03536780</a>	A1: Falsche Population
(127)	NCT03554109	QUILT-3.057: NANT Neoadjuvant Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554109">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554109</a>	A1: Falsche Population
(128)	NCT03558139	A Trial of Hu5F9-G4 With Avelumab in Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03558139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03558139</a>	A1: Falsche Population
(129)	NCT03563144	QUILT-3.088: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563144">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563144</a>	A1: Falsche Population
(130)	NCT03563157	QUILT 3.071: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563157</a>	A1: Falsche Population
(131)	NCT03563170	QUILT-3.072: NANT Hepatocellular Carcinoma (HCC) Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563170">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563170</a>	A1: Falsche Population
(132)	NCT03565991	Javelin BRCA/ATM: Avelumab Plus Talazoparib in Patients With BRCA or ATM Mutant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565991">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565991</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(133)	NCT03568097	Immunotherapy in Combination With Chemotherapy in Small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568097">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568097</a>	A1: Falsche Population
(134)	NCT03573648	Neoadjuvant Tamoxifen, Palbociclib, Avelumab in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573648">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573648</a>	A1: Falsche Population
(135)	NCT03574649	QUILT-2.024: Phase 2 Neoadjuvant, Consolidation, and Adjuvant Combination NANT Immunotherapy Versus Standard of Care in Subjects With Resectable Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574649">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574649</a>	A1: Falsche Population
(136)	NCT03575013	A Combination of Avelumab and Taxane (AVETAX) for Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575013">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575013</a>	A2: Falsche Intervention
(137)	NCT03586869	QUILT-3.080: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03586869">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03586869</a>	A1: Falsche Population
(138)	NCT03608046	Avelumab Combined With Cetuximab and Irinotecan for Treatment Refractory Metastatic Colorectal Microsatellite Stable Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03608046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03608046</a>	A1: Falsche Population
(139)	NCT03617666	Avelumab in the Frontline Treatment of Advanced Classical Hodgkin Lymphoma - a Window Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617666</a>	A1: Falsche Population
(140)	NCT03617913	Avelumab in Combination With Fluorouracil and Mitomycin or Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Participants With Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617913</a>	A2: Falsche Intervention
(141)	NCT03636503	RITUXIMAB + IMMUNOTHERAPY IN FOLLICULAR LYMPHOMA. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636503">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636503</a>	A1: Falsche Population
(142)	NCT03637491	A Study of Avelumab, Binimetinib and Talazoparib in Patients With Locally Advanced or Metastatic RAS-mutant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637491">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637491</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(143)	NCT03642132	Avelumab and Talazoparib in Untreated Advanced Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN PARP 100). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642132</a>	A1: Falsche Population
(144)	NCT03647423	QUILT-3.091 NANT Chordoma Vaccine vs Radiation in Subjects With Unresectable Chordoma.. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647423</a>	A1: Falsche Population
(145)	NCT03674424	Avelumab as Neoadjuvant Therapy in Subjects With Urothelial Muscle Invasive Bladder Cancers (AURA Trial). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674424</a>	A1: Falsche Population
(146)	NCT03699384	Safety and Clinical Activity Study of Combination Azacitidine and Avelumab in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and Minimal Residual Disease (MRD). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03699384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03699384</a>	A1: Falsche Population
(147)	NCT03704467	Phase Ib/II Study of Carboplatin + M6620 + Avelumab in PARPi-resistant Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704467">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704467</a>	A1: Falsche Population
(148)	NCT03707808	Intratumoral Injection of Autologous CD1c (BDCA-1)+ myDC, Avelumab, and Ipilimumab Plus Systemic Nivolumab. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707808</a>	A2: Falsche Intervention
(149)	NCT03717155	Study of Avelumab and Cetuximab Plus Gemcitabine and Cisplatin in Participants With Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03717155">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03717155</a>	A1: Falsche Population
(150)	NCT03719768	Avelumab With Radiotherapy in Patients With Leptomeningeal Disease. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03719768">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03719768</a>	A1: Falsche Population
(151)	NCT03724890	Study of Avelumab-M3814 Combinations. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724890">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724890</a>	A2: Falsche Intervention
(152)	NCT03737721	The UNSCARRed Study: UNresectable Squamous Cell Carcinoma Treated With Avelumab and Radical Radiotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737721">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737721</a>	A5: Falscher Studientyp
(153)	NCT03744793	Pemetrexed and Avelumab in Treating Patients With MTAP-Deficient Metastatic Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03744793">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03744793</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(154)	NCT03747419	Avelumab and Radiation in Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747419</a>	A1: Falsche Population
(155)	NCT03747484	Gene-Modified Immune Cells (FH-MCVA2TCR) in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484</a>	A1: Falsche Population
(156)	NCT03750071	VXM01 Plus Avelumab Combination Study in Progressive Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03750071">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03750071</a>	A1: Falsche Population
(157)	NCT03770455	Avelumab Plus 2nd-generation ADT in African American Subjects With mCRPC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770455</a>	A1: Falsche Population
(158)	NCT03774901	Maintenance Avelumab Immunotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Penile Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774901</a>	A1: Falsche Population
(159)	NCT03783936	Trial of mFOLFOX6 + Trastuzumab + Avelumab in Gastric and Esophageal Adenocarcinomas. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783936</a>	A1: Falsche Population
(160)	NCT03794596	A Proof of Concept, Window Trial of the Immunological Effects of Avelumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03794596">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03794596</a>	A1: Falsche Population
(161)	NCT03800953	The Ave-CRT Study for Newly Diagnosed Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03800953">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03800953</a>	A1: Falsche Population
(162)	NCT03812796	Epigenetic Modulation of the immunE Response in Gastrointestinal Cancers (EMERGE). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812796">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812796</a>	A1: Falsche Population
(163)	NCT03815643	Avelumab Program Rollover Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815643">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815643</a>	A5: Falscher Studientyp
(164)	NCT03826589	Avelumab With Axitinib in Persistent or Recurrent Cervical Cancer After Platinum-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03826589">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03826589</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(165)	NCT03827044	Avelumab Plus 5-FU Based Chemotherapy as Adjuvant Treatment for Stage 3 MSI-High or POLE Mutant Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827044</a>	A1: Falsche Population
(166)	NCT03844763	Targeting the Tumor Microenvironment in R/M SCCHN. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844763">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844763</a>	A1: Falsche Population
(167)	NCT03853317	QUILT-3.063: A Study of N-803, haNK and Avelumab in Patients With Merkel Cell Carcinoma That Has Progressed After Checkpoint Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03853317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03853317</a>	A2: Falsche Intervention
(168)	NCT03854799	Immunotherapy In Locally Advanced Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854799</a>	A1: Falsche Population
(169)	NCT03861403	A Dose Escalation and Expansion Study of TRX518 in Combination With Cyclophosphamide Plus Avelumab in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861403">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861403</a>	A2: Falsche Intervention
(170)	NCT03868046	Autoantibodies in Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors (AUTENTIC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868046</a>	A5: Falscher Studientyp
(171)	NCT03891238	Avelumab as Single Agent in Metastatic or Locally Advanced Urothelial Cancer in Patients Unfit for Cisplatin. The ARIES Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891238</a>	A2: Falsche Intervention
(172)	NCT03892642	Avelumab Plus Bacille Calmette-Guerin (BCG) in Patients With Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892642</a>	A5: Falscher Studientyp
(173)	NCT03893903	AMPLIFYing NEOepitope-specific VACcine Responses in Progressive Diffuse Glioma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03893903">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03893903</a>	A1: Falsche Population
(174)	NCT03905135	Interleukin-15 (IL-15) in Combination With Avelumab (Bavencio) in Relapsed/Refractory Mature T-cell Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03905135">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03905135</a>	A1: Falsche Population



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(175)	NCT03910439	Avelumab in Combination With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03910439">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03910439</a>	A1: Falsche Population
(176)	NCT03915405	KHK2455 (IDO Inhibitor) Plus Avelumab in Adult Subjects With Advanced Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915405</a>	A5: Falscher Studientyp
(177)	NCT03944252	Cetuximab + Avelumab or Avelumab Alone for Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Anal Carcinoma (SCCAC) Progressed After at Least One Line of Systemic Treatment (CARACAS). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944252">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944252</a>	A1: Falsche Population
(178)	NCT03944941	Avelumab With or Without Cetuximab in Treating Patients With Advanced Skin Squamous Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944941">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944941</a>	A1: Falsche Population
(179)	NCT03950362	Bladder PREserVation by RadioTherapy and Immunotherapy in BCG Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03950362">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03950362</a>	A5: Falscher Studientyp
(180)	NCT03964532	TALAVE: Induction Talazoparib Followed by Combination of Talazoparib and Avelumab in Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964532">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964532</a>	A1: Falsche Population
(181)	NCT03966118	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab (RAP) as Second Line Treatment in Gastro-esophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03966118">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03966118</a>	A1: Falsche Population
(182)	NCT03971409	Avelumab With Binimetinib, Utomilumab, or Anti-OX40 Antibody PF-04518600 in Treating Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971409">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971409</a>	A1: Falsche Population
(183)	NCT03979131	Phase II Study of Avelumab Plus Chemotherapy in the Peri-operative Treatment for Patients With Resectable Gastric Cancer (GC) or Gastroesophageal Junction Cancer (GEJC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979131">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979131</a>	A1: Falsche Population
(184)	NCT03990571	Axitinib and Avelumab in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03990571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03990571</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(185)	NCT04004442	Avelumab in Combination With AVB-S6-500 in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004442">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004442</a>	A5: Falscher Studientyp
(186)	NCT04052204	Avelumab With Bempegaldesleukin With or Without Talazoparib or Enzalutamide in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052204">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052204</a>	A1: Falsche Population
(187)	NCT04065555	Intratumoral Microdosing of TAK-981 in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065555</a>	A1: Falsche Population
(188)	NCT04068194	Testing the Combination of New Anti-cancer Drug Nedisertib With Avelumab and Radiation Therapy for Advanced/Metastatic Solid Tumors and Hepatobiliary Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068194</a>	A2: Falsche Intervention
(189)	NCT04068831	Talazoparib and Avelumab in Participants With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068831">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068831</a>	A2: Falsche Intervention
(190)	NCT04071236	Radiation Medication (Radium-223 Dichloride) Versus Radium-223 Dichloride Plus Radiation Enhancing Medication (M3814) Versus Radium-223 Dichloride Plus M3814 Plus Avelumab (a Type of Immunotherapy) for Advanced Prostate Cancer Not Responsive to Hormonal Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071236</a>	A1: Falsche Population
<b>EU-CTR</b>			
(191)	2014-000445-79	A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of MSB0010718C in subjects with Merkel cell carcinoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000445-79">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000445-79</a>	A1: Falsche Population
(192)	2014-005060-15	A Phase III open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus docetaxel in subjects with non-small cell lung cancer that has progressed after a platinum-containing doublet. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005060-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005060-15</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(193)	2015-001537-24	A Phase III, open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus platinum based doublet as a first line treatment of recurrent or Stage IV PD L1+ non small cell lung cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001537-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001537-24</a>	A1: Falsche Population
(194)	2015-001879-43	A Phase 1b/2, Open-Label, Dose-Finding Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with Either Crizotinib or PF-06463922 in Pa [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001879-43">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001879-43</a>	A1: Falsche Population
(195)	2015-002552-27	A PHASE 1B/2 OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE SAFETY, CLINICAL ACTIVITY, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF AVELUMAB* (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH OTHER CANCER IMMUNOTHERAPIES IN PATIENTS WI [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002552-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002552-27</a>	A1: Falsche Population
(196)	2015-003091-77	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study of Avelumab (MSB0010718C) Alone or in Combination with Pegylated Liposomal Doxorubicin versus Pegylated Liposomal Doxorubicin Alone to In Patien [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003091-77">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003091-77</a>	A1: Falsche Population
(197)	2015-003239-36	A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with and/or Following Chemotherapy in Patients with Previously Unt [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003239-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003239-36</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(198)	2015-003262-86	A PHASE 3, MULTICENTER, MULTINATIONAL, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-ARM STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) PLUS BEST SUPPORTIVE CARE VERSUS BEST SUPPORTIVE CARE ALONE AS A MAINTENANCE TREATMENT [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003262-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003262-86</a>	A3: Falsche Vergleichstherapie
(199)	2015-003300-23	A Phase III open-label, multicenter trial of maintenance therapy with avelumab (MSB0010718C) versus continuation of first-line chemotherapy in subjects with unresectable, locally advanced or metas [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003300-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003300-23</a>	A1: Falsche Population
(200)	2015-003301-42	A Phase III open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) as a third-line treatment of unresectable, recurrent, or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003301-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003301-42</a>	A1: Falsche Population
(201)	2016-000189-45	Adjuvant treatment for high-risk triple negative breast cancer patients with the anti-pd-1 antibody Avelumab: A phase III randomized trial. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000189-45">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000189-45</a>	A1: Falsche Population
(202)	2016-001456-21	A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PHASE 3 STUDY OF AVELUMAB IN COMBINATION WITH STANDARD OF CARE CHEMORADIOOTHERAPY (CISPLATIN PLUS DEFINITIVE RADIATION THERAPY) VERSUS STANDARD OF CARE CHEMORADIOOTHERAPY IN [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001456-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001456-21</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(203)	2016-002322-37	TROPHIMMUN, a phase II trial of avelumab in chemo-resistant gestational trophoblastic neoplasias (GTN). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002322-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002322-37</a>	A1: Falsche Population
(204)	2016-002799-28	A phase Ib/II trial evaluating the combination of TG4001 and avelumab in patients with HPV-16 positive recurrent or metastatic malignancies and expansion cohort to oropharyngeal squamous cell carci [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002799-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002799-28</a>	A1: Falsche Population
(205)	2016-002904-15	PHASE 1B/PHASE 3 MULTICENTER STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION REGIMENS THAT INCLUDE AN IMMUNE AGONIST, EPIGENETIC MODULATOR, CD20 ANTAGONIST AND/OR CONVENTIONAL CHEMOTHERAPY IN PATIEN [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002904-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002904-15</a>	A1: Falsche Population
(206)	2016-003306-13	CCR 4557: Peri-operative Immuno-Chemotherapy in Operable oesophageal aNd gastrIc Cancer (ICONIC Trial). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003306-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003306-13</a>	A1: Falsche Population
(207)	2016-003838-24	A single arm Phase I-II multicenter trial with avelumab plus autologous dendritic cell vaccine in pre-treated mismatch repair-proficient (MSS) metastatic colorectal cancer patients.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003838-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003838-24</a>	A5: Falscher Studientyp
(208)	2016-004373-40	A phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab in patients with advanced, metastatic high grade neuroendocrine carcinomas NEC G3 (WHO 2010) pr [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004373-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004373-40</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(209)	2016-004383-19	A Phase III randomized trial of avelumab-cetuximab-Radiotherapy versus standards of care in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004383-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004383-19</a>	A1: Falsche Population
(210)	2016-004434-26	Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer – The phase II AVETUX-CRC trial.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004434-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004434-26</a>	A1: Falsche Population
(211)	2016-004575-49	MULTICENTER RANDOMIZED PHASE II STUDY COMPARING THE EFFECTIVENESS AND TOLERANCE OF AVELUMAB VERSUS STANDARD 2nd LINE TREATMENT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH COLORECTAL METASTATIC CANCER WITH MICROS [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004575-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004575-49</a>	A1: Falsche Population
(212)	2016-004603-31	A pilot trial of PEGPH20 (pegylatedhyaluronidase) in combination with avelumab (anti-PD-L1 MSB0010718C) in chemotherapy resistant pancreatic cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004603-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004603-31</a>	A1: Falsche Population
(213)	2016-004632-38	Phase II study of Avelumab in multiple relapsed/refractory testicular germ cell cancer.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004632-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004632-38</a>	A1: Falsche Population
(214)	2016-004879-46	AVAIL-T: A Phase 2a trial of Avelumab, an anti-PDL1 antibody, in relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma (PTCL). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004879-46">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004879-46</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(215)	2017-000200-23	Phase II clinical trial on the combination of avelumab and axitinib for the treatment of patients with recurrent glioblastoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000200-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000200-23</a>	A1: Falsche Population
(216)	2017-000370-10	Avelumab plus fluoropyrimidine-based chemotherapy as adjuvant treatment for stage III dMMR or POLE exonuclease domain mutant colon cancer: A phase III randomised study.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000370-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000370-10</a>	A1: Falsche Population
(217)	2017-001319-36	A Dose Escalation, Expansion Study of Vofatamab (B 701) Alone, Plus Docetaxel, or Versus Docetaxel in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cell Carcinoma who have Relapsed After, [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001319-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001319-36</a>	A2: Falsche Intervention
(218)	2017-001455-32	A proof of concept study to explore safety and efficacy of tri-therapy approach in advanced/metastatic NSCLC and retrospectively assess the ability of integrated genomics and transcriptomics to mat [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001455-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001455-32</a>	A1: Falsche Population
(219)	2017-001509-33	A PHASE 1B/2 STUDY TO EVALUATE SAFETY AND ANTI-TUMOR ACTIVITY OF AVELUMAB IN COMBINATION WITH THE POLY (ADENOSINE DIPHOSPHATE [ADP]-RIBOSE) POLYMERASE (PARP) INHIBITOR TALAZOPARIB IN PATIENTS WITH [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001509-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001509-33</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(220)	2017-001741-27	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE 1B/2 STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY WITH OR WITHOUT OTHER ANTI-CANCER IMMUNOTHERAPIES AS FIRST-LIN [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001741-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001741-27</a>	A5: Falscher Studientyp
(221)	2017-001770-42	A multicenter phase II non-randomised trial assessing the efficacy of Domatinostat plus avelumab in patients with previously treated advanced mismatch repair proficient oesophagogastric and colore [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001770-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001770-42</a>	A1: Falsche Population
(222)	2017-002758-35	Avelumab as neoadjuvant therapy in subjects with urothelial muscle invasive bladder cancers. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002758-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002758-35</a>	A1: Falsche Population
(223)	2017-002985-28	Open-label, Phase I/II study to evaluate pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and anticancer activity of avelumab in pediatric subjects from birth to less than 18 years of age with refractor [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002985-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002985-28</a>	A1: Falsche Population
(224)	2017-003076-31	An open-label, Phase I/II multicenter clinical trial of VXM01 in combination with avelumab in patients with progressive glioblastoma following standard treatment with or without second surgery.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003076-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003076-31</a>	A1: Falsche Population
(225)	2017-003592-64	A randomised phase II study evaluating the safety and anti-tumour activity of the combination of avelumab and cetuximab relative to avelumab monotherapy in recurrent/metastatic head and neck squamo [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003592-64">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003592-64</a>	A1: Falsche Population



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(226)	2017-003947-39	A Phase II open-label multicenter exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challenge as second or further line in patients with advanced non - small cell lung cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39</a>	A1: Falsche Population
(227)	2017-004260-36	Phase II multicentre, randomized, open-label study to evaluate the safety and efficacy of avelumab with gemcitabine/carboplatin versus gemcitabine/carboplatin alone in patients with unresectable or [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004260-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004260-36</a>	A2: Falsche Intervention
(228)	2017-004345-24	A PHASE 2, OPEN LABEL STUDY TO EVALUATE SAFETY AND CLINICAL ACTIVITY OF AVELUMAB (BAVENCIO) IN COMBINATION WITH AXITINIB (INLYTA) IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC PREVIOUSLY TREATED NON-SMAL [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004345-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004345-24</a>	A1: Falsche Population
(229)	2017-004456-30	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTER, PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF AVELUMAB IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY MAINTENANCE THERAPY OF AVELUMAB IN COMBINATION WITH [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004456-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004456-30</a>	A1: Falsche Population
(230)	2017-004784-12	Phased Avelumab combined with chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced small-cell lung cancer (SCLC). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004784-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004784-12</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(231)	2018-000124-34	A Phase 1b/2, study to evaluate safety and clinical activity of avelumab in combination with binimetinib with or without talazoparib in patients with locally advanced or metastatic RAS-Mutant Solid [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000124-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000124-34</a>	A2: Falsche Intervention
(232)	2018-000345-39	A Phase 2 Study to Evaluate Safety and Anti-tumor Activity of Avelumab in Combination with Talazoparib In Patients with BRCA or ATM Mutant Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000345-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000345-39</a>	A2: Falsche Intervention
(233)	2018-000843-14	A phase II multicenter, open-label, single arm trial of avelumab in combination with pegylated liposomal doxorubicin in recurrent/metastatic endometrial cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000843-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000843-14</a>	A1: Falsche Population
(234)	2018-001096-20	Avelumab combined with cetuximab and irinotecan for treatment refractory metastatic colorectal microsatellite stable cancer – A proof of concept, open label non-randomized Phase IIa study.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001096-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001096-20</a>	A1: Falsche Population
(235)	2018-001529-24	A Phase IIa, single-arm, multi center study to investigate the clinical activity and safety of avelumab in combination with cetuximab plus gemcitabine and cisplatin in participants with advanced sq [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001529-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001529-24</a>	A5: Falscher Studientyp
(236)	2018-001534-17	A Phase II, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of M6620 in Combination with Avelumab and Carboplatin in Comparison to Standard of Care [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001534-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001534-17</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(237)	2018-001708-12	A single arm phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab in combination with cetuximab in subjects with unresectable stage III or stage IV cu [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001708-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001708-12</a>	A5: Falscher Studientyp
(238)	2018-001994-25	TACTI-002 (Two ACTive Immunotherapeutics): A multicenter, open label, Phase II study in patients with previously untreated unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), or recurrent [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001994-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001994-25</a>	A1: Falsche Population
(239)	2018-002010-12	Avelumab added to FOLFIRI plus Cetuximab followed by Avelumab maintenance in patients with previously untreated RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer - The phase II FIRE-6-Avelumab study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002010-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002010-12</a>	A1: Falsche Population
(240)	2018-002227-42	Avelumab in the frontline treatment of advanced classical Hodgkin lymphoma - a window study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002227-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002227-42</a>	A1: Falsche Population
(241)	2018-002938-20	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab as second line treatment in gastro-esophageal adenocarcinoma: a phase II trial of the AIO. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002938-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002938-20</a>	A1: Falsche Population
(242)	2018-003711-21	An Open-Label, Multicenter Follow-up Study to Collect Long-term Data on Participants from Multiple Avelumab (MSB0010718C) Clinical Studies. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003711-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003711-21</a>	A5: Falscher Studientyp

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(243)	2018-004121-80	A proof of concept, window trial of the IMmunological effects of AveLumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004121-80">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004121-80</a>	A1: Falsche Population
(244)	2019-000782-21	Phase II Study of Avelumab plus chemotherapy in the peri-operative treatment for patients with resectable Gastric cancer (GC) or Gastroesophageal Junction cancer (GEJC) – MONEO Study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000782-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000782-21</a>	A1: Falsche Population
<b>ICTRP</b>			
(245)	ACTRN12618000053224	Early phase II study of Azacitidine and Carboplatin priming for Avelumab in patients with advanced melanoma who are resistant to immunotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000053224">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000053224</a>	A1: Falsche Population
(246)	ACTRN12618000954224	A phase II study of Avelumab + stereotactic ablative body radiosurgery (SABR) for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000954224">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000954224</a>	A1: Falsche Population
(247)	ACTRN12619000288123	Neoadjuvant Immune-Chemo-Radiotherapy in operable oEsophageal and gastro-oesophageal junction cancers with Carboplatin Paclitaxel Radiotherapy and Avelumab - a Trial assessing feasibility and preliminary Efficacy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000288123">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000288123</a>	A1: Falsche Population
(248)	DRKS00006100	A Phase I, Open-label, Multiple-ascending Dose Trial to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological and Clinical Activity of MSB0010718C in Subjects With Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors and Expansion to Selected Indications. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006100">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006100</a>	A5: Falscher Studientyp

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(249)	DRKS00017255	A single arm phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab in combination with cetuximab in subjects with unresectable stage III or stage IV cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00017255">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00017255</a>	A5: Falscher Studientyp
(250)	EUCTR2016-002322-37-FR	TROPHIMMUN, a phase II trial of avelumab in chemo-resistant gestational trophoblastic neoplasias (GTN). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002322-37-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002322-37-FR</a>	A1: Falsche Population
(251)	EUCTR2016-004373-40-DE	A study to investigate the clinical activity and safety of avelumab in patients with neuroendocrine carcinomas. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004373-40-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004373-40-DE</a>	A1: Falsche Population
(252)	EUCTR2016-004434-26-DE	Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004434-26-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004434-26-DE</a>	A1: Falsche Population
(253)	EUCTR2016-004575-49-FR	A multicenter randomized phase 2 study to compare the efficacy and safety of avelumab versus standard second line treatment, in patients with metastatic colorectal cancer (MMR) after first line treatment progression. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004575-49-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004575-49-FR</a>	A1: Falsche Population
(254)	EUCTR2016-004603-31-ES	A study using two medications, PEGPH20 (pegylatedhyaluronidase) and avelumab (anti-PD-L1 MSB0010718C), taken at the same time in patients with chemotherapy resistant pancreatic cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004603-31-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004603-31-ES</a>	A1: Falsche Population
(255)	EUCTR2017-000200-23-BE	Phase II clinical trial on the combination of avelumab and axitinib for the treatment of patients with recurrent glioblastoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000200-23-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000200-23-BE</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(256)	EUCTR2017-000370-10-GB	The benefit of adding drugs that stimulate the immune system to attack cancer to the standard treatment of colon cancer that has been removed surgically. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000370-10-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000370-10-GB</a>	A1: Falsche Population
(257)	EUCTR2017-002758-35-BE	Avelumab as neoadjuvant therapy in subjects with urothelial muscle invasive bladder cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002758-35-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002758-35-BE</a>	A1: Falsche Population
(258)	EUCTR2017-003076-31-DE	An early phase clinical study of VXM01 in combination with avelumab in patients with brain cancer following standard treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003076-31-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003076-31-DE</a>	A1: Falsche Population
(259)	EUCTR2017-004456-30-SK	STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF AVELUMAB IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY MAINTENANCE THERAPY OF AVELUMAB IN COMBINATION WITH TALAZOPARIB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED OVARIAN CANCER. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004456-30-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004456-30-SK</a>	A1: Falsche Population
(260)	EUCTR2017-004784-12-GR	Immunotherapy in combination with chemotherapy in small-cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004784-12-GR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004784-12-GR</a>	A1: Falsche Population
(261)	EUCTR2018-000843-14-ES	A phase II clinical trial of avelumab in combination with pegylated liposomal doxorubicin in recurrent/metastatic endometrial cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000843-14-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000843-14-ES</a>	A1: Falsche Population
(262)	EUCTR2018-001096-20-BE	Treatments for refractory metastatic colorectal stable cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001096-20-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001096-20-BE</a>	A1: Falsche Population
(263)	EUCTR2018-001529-24-ES	Phase IIa Study of avelumab and cetuximab plus gemcitabine and cisplatin in participants with squamous NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001529-24-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001529-24-ES</a>	A5: Falscher Studientyp

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(264)	EUCTR2018-001529-24-HU	Phase IIa Study of avelumab and cetuximab plus gemcitabine and cisplatin in participants with squamous NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001529-24-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001529-24-HU</a>	A5: Falscher Studientyp
(265)	EUCTR2018-001534-17-BE	M6620 in Combination with Avelumab and Carboplatin versus standard chemotherapy in Subjects with PARPi-resistant Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001534-17-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001534-17-BE</a>	A1: Falsche Population
(266)	EUCTR2018-001708-12-DE	A study to test activity and safety of treatment with avelumab in combination with cetuximab in patients suffering from non-operable squamous cell skin cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001708-12-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001708-12-DE</a>	A5: Falscher Studientyp
(267)	JPRN-JapicCTI-152997	A Phase I Trial to Investigate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, Biological and Clinical Activity of Avelumab (MSB0010718C) in Japanese Subjects With Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors, With Expansion Part in Asian Subjects With Gastric Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152997">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152997</a>	A2: Falsche Intervention
(268)	JPRN-JapicCTI-194567	A PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF AVELUMAB IN COMBINATION WITH TALAZOPARIB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED OVARIAN CANCER (B9991030). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194567">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194567</a>	A1: Falsche Population
(269)	KCT0003206	A phase II study of avelumab in relapsed or refractory stage III/IV extranodal natural killer/T-cell lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003206">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003206</a>	A1: Falsche Population
(270)	KCT0003308	Phase II trial of avelumab and gemcitabine in advanced leiomyosarcoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003308">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003308</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(271)	KCT0003334	Phase II trial, multicenter, first line Paclitaxel-Avelumab Treatment for inoperable Angiosarcoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003334">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003334</a>	A1: Falsche Population
(272)	KCT0003561	Avelumab for DNA Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003561">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003561</a>	A1: Falsche Population
(273)	KCT0003655	Phase II study of avelumab in metastatic gastroentero-pancreatic (GEP) neuroendocrine carcinoma (NEC, WHO grade 3) as second-line treatment after failing to etoposide+cisplatin: integration of genomic analysis to identify predictive molecular subtypes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003655">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003655</a>	A1: Falsche Population
(274)	LBCTR2018120174	Short-Course Radiation Followed by mFOLFOX-6 Plus COMPOUND 2055269 for Locally-Advanced Rectal Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2018120174">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2018120174</a>	A1: Falsche Population
(275)	NCT01772004	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772004">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772004</a>	A2: Falsche Intervention
(276)	NCT01943461	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor JPN). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01943461">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01943461</a>	A5: Falscher Studientyp
(277)	NCT02155647	Avelumab in Subjects With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155647">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155647</a>	A1: Falsche Population
(278)	NCT02222922	A Study Of PF-06647020 For Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02222922">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02222922</a>	A2: Falsche Intervention
(279)	NCT02349633	Study For Patients With NSCLC EGFR Mutations (Del 19 or L858R +/- T790M). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02349633">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02349633</a>	A1: Falsche Population



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(280)	NCT02395172	Avelumab in Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 200). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02395172">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02395172</a>	A1: Falsche Population
(281)	NCT02493751	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 100). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493751">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493751</a>	A5: Falscher Studientyp
(282)	NCT02554812	A Study Of Avelumab In Combination With Other Cancer Immunotherapies In Advanced Malignancies (JAVELIN Medley). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02554812">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02554812</a>	A2: Falsche Intervention
(283)	NCT02576574	Avelumab in First-line Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576574">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576574</a>	A1: Falsche Population
(284)	NCT02580058	A Study Of Avelumab Alone Or In Combination With Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Pegylated Liposomal Doxorubicin Alone In Patients With Platinum Resistant/Refractory Ovarian Cancer (JAVELIN Ovarian 200). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02580058">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02580058</a>	A1: Falsche Population
(285)	NCT02584634	Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Avelumab In Combination With Either Crizotinib Or PF-06463922 In Patients With NSCLC. (Javelin Lung 101). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584634">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584634</a>	A1: Falsche Population
(286)	NCT02584829	Localized Radiation Therapy or Recombinant Interferon Beta and Avelumab With or Without Cellular Adoptive Immunotherapy in Treating Patients With Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584829">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584829</a>	A1: Falsche Population
(287)	NCT02603419	Avelumab In Patients With Previously Treated Advanced Stage Classical Hodgkin's Lymphoma (JAVELIN HODGKINS). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603419">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603419</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(288)	NCT02603432	A Study Of Avelumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer (JAVELIN Bladder 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603432">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603432</a>	A2: Falsche Intervention
(289)	NCT02625610	Avelumab in First-Line Maintenance Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625610">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625610</a>	A1: Falsche Population
(290)	NCT02625623	Avelumab in Third-Line Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 300). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625623">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625623</a>	A1: Falsche Population
(291)	NCT02718417	Avelumab in Previously Untreated Patients With Epithelial Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02718417">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02718417</a>	A1: Falsche Population
(292)	NCT02767063	Therapies in Combination or Sequentially With Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia Patients in CCR (ACTIW). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02767063">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02767063</a>	A1: Falsche Population
(293)	NCT02859454	Avelumab for People With Recurrent Respiratory Papillomatosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02859454">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02859454</a>	A1: Falsche Population
(294)	NCT02875613	Avelumab for Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02875613">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02875613</a>	A1: Falsche Population
(295)	NCT02912572	Avelumab in Patients With MSS, MSI-H and POLE-mutated Recurrent or Persistent Endometrial Cancer and of Avelumab/Talazoparib in Patients With MSS Recurrent or Persistent Endometrial Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02912572">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02912572</a>	A1: Falsche Population
(296)	NCT02915523	Phase 1b/2 Study of Avelumab With or Without Entinostat in Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02915523">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02915523</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(297)	NCT02923466	Administration of VSV-IFN $\beta$ -NIS Monotherapy and in Combination With Avelumab in Patients With Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02923466">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02923466</a>	A2: Falsche Intervention
(298)	NCT02926196	Adjuvant Treatment for High-risk Triple Negative Breast Cancer Patients With the Anti-PD-11 Antibody Avelumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926196">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926196</a>	A1: Falsche Population
(299)	NCT02938273	Bioimmunoradiotherapy (Cetuximab/RT/Avelumab). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02938273">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02938273</a>	A1: Falsche Population
(300)	NCT02943317	Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Clinical Activity of Defactinib in Combination With Avelumab in Epithelial Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02943317">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02943317</a>	A1: Falsche Population
(301)	NCT02951156	Avelumab In Combination Regimens That Include An Immune Agonist, Epigenetic Modulator, CD20 Antagonist and/or Conventional Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951156">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951156</a>	A1: Falsche Population
(302)	NCT02952586	Study To Compare Avelumab In Combination With Standard of Care Chemoradiotherapy (SoC CRT) Versus SoC CRT for Definitive Treatment In Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma Of The Head And Neck (JAVELIN HEAD AND NECK 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952586">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952586</a>	A1: Falsche Population
(303)	NCT02953561	Avelumab and Azacitidine in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02953561">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02953561</a>	A1: Falsche Population
(304)	NCT02968940	Avelumab With Hypofractionated Radiation Therapy in Adults With Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02968940">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02968940</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(305)	NCT02994953	A Phase Ib Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics (PK) of Avelumab in Combination With M9241(NHS-IL12) (JAVELIN IL-12). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02994953">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02994953</a>	A2: Falsche Intervention
(306)	NCT02999087	Randomized Trial of Avelumab-cetuximab-radiotherapy Versus SOC in LA SCCHN (REACH). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02999087">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02999087</a>	A1: Falsche Population
(307)	NCT03000179	Safety and Efficacy of Avelumab in Small Intestinal Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03000179">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03000179</a>	A1: Falsche Population
(308)	NCT03006848	A Phase II Trial of Avelumab in Patients With Recurrent or Progressive Osteosarcoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03006848">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03006848</a>	A1: Falsche Population
(309)	NCT03035630	Sunitinib Followed by Avelumab or the Reverse for Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035630">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035630</a>	A2: Falsche Intervention
(310)	NCT03046953	Avelumab in Relapsed and Refractory Peripheral T-cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03046953">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03046953</a>	A1: Falsche Population
(311)	NCT03047473	Avelumab in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03047473">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03047473</a>	A1: Falsche Population
(312)	NCT03050554	Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Combined With Avelumab (Anti-PD-L1) for Management of Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050554">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050554</a>	A1: Falsche Population
(313)	NCT03050814	Standard of Care Alone or in Combination With Ad-CEA Vaccine and Avelumab in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer QUILT-2.004. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050814">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050814</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(314)	NCT03074318	Avelumab and Trabectedin in Treating Patients With Liposarcoma or Leiomyosarcoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03074318">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03074318</a>	A1: Falsche Population
(315)	NCT03076554	A Pilot Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Avelumab (MSB0010718C) in Thymoma and Thymic Carcinoma After Progression on Platinum-Based Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03076554">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03076554</a>	A1: Falsche Population
(316)	NCT03089658	Expanded Access to Avelumab for Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089658">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089658</a>	A1: Falsche Population
(317)	NCT03135769	Avelumab in Chemo-resistant Gestational Trophoblastic Neoplasias. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03135769">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03135769</a>	A1: Falsche Population
(318)	NCT03136406	QUILT-3.039: NANT Pancreatic Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03136406">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03136406</a>	A1: Falsche Population
(319)	NCT03147287	Palbociclib After CDK and Endocrine Therapy (PACE). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147287">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147287</a>	A2: Falsche Intervention
(320)	NCT03147404	Phase II Study of Avelumab in Metastatic Gastroentero-pancreatic (GEP) Neuroendocrine Carcinoma (NEC, WHO Grade 3) as Second-line Treatment After Failing to Etoposide+Cisplatin: Integration of Genomic Analysis to Identify Predictive Molecular Subtypes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147404">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147404</a>	A5: Falscher Studientyp
(321)	NCT03150706	Avelumab for MSI-H or POLE Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150706">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150706</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(322)	NCT03152565	Avelumab Plus Autologous Dendritic Cell Vaccine in Pre-treated Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03152565">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03152565</a>	A1: Falsche Population
(323)	NCT03158883	UCDCC#270: Avelumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Non-responding and Progressing NSCLC Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158883">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158883</a>	A1: Falsche Population
(324)	NCT03167164	QUILT-3.045: NANT Merkel Cell Carcinoma (MCC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With MCC Who Have Progressed on or After PD-L1 Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167164">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167164</a>	A1: Falsche Population
(325)	NCT03167177	QUILT-3.046: NANT Melanoma Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Melanoma Who Have Progressed On or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167177">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167177</a>	A1: Falsche Population
(326)	NCT03169738	QUILT-3.044: NANT Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With NSCLC Who Have Progressed After Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169738">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169738</a>	A1: Falsche Population
(327)	NCT03169764	QUILT-3.047: NANT Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With HNSCC Who Have Progressed on or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169764">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169764</a>	A1: Falsche Population
(328)	NCT03169777	QUILT-3.050: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic CRC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169777">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169777</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(329)	NCT03169790	QUILT-3.052: NANT Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Relapsed CD20-positive NHL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169790">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169790</a>	A1: Falsche Population
(330)	NCT03174405	Avelumab and Cetuximab in Combination With FOLFOX in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer - The Phase II AVETUX-CRC Trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03174405">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03174405</a>	A1: Falsche Population
(331)	NCT03175666	QUILT-3.049: NANT Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With TNBC Who Have Progressed on or After Anthracycline-based Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03175666">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03175666</a>	A1: Falsche Population
(332)	NCT03179410	PD-L1 Inhibition as Checkpoint Immunotherapy for NeuroEndocrine Phenotype Prostate Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179410">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179410</a>	A1: Falsche Population
(333)	NCT03186326	Standard Chemotherapy vs Immunotherapie in 2nd Line Treatment of MSI Colorectal Metastatic Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03186326">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03186326</a>	A1: Falsche Population
(334)	NCT03197571	QUILT-3.048: NANT Urothelial Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Urothelial Cancer Who Have Progressed on or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197571">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197571</a>	A1: Falsche Population
(335)	NCT03197584	QUILT-3.051: NANT Ovarian Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Epithelial Ovarian Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care (SoC) Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197584">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197584</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(336)	NCT03200587	Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200587">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200587</a>	A2: Falsche Intervention
(337)	NCT03217747	Avelumab, Utomilumab, Anti-OX40 Antibody PF-04518600, and Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217747">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217747</a>	A2: Falsche Intervention
(338)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of ALT-803 in Combination With PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitor in Patients With Advanced Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667</a>	A5: Falscher Studientyp
(339)	NCT03244176	Feasibility Study of Induction and Maintenance Avelumab Plus R-CHOP in Patients With Diffuse DLBCL: The AvR-CHOP Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03244176">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03244176</a>	A1: Falsche Population
(340)	NCT03252938	Feasibility and Safety of IMP321 for Advanced Stage Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03252938">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03252938</a>	A5: Falscher Studientyp
(341)	NCT03258398	A Study to Evaluate eFT508 Alone and in Combination With Avelumab in Subjects With MSS Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03258398">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03258398</a>	A1: Falsche Population
(342)	NCT03260023	Phase Ib/II of TG4001 and Avelumab in HPV16 Positive R/M Cancers Including Oropharyngeal SCCHN. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260023">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260023</a>	A1: Falsche Population
(343)	NCT03267836	Neoadjuvant Avelumab and Hypofractionated Proton Radiation Therapy Followed by Surgery for Recurrent Radiation-refractory Meningioma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03267836">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03267836</a>	A1: Falsche Population



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(344)	NCT03268057	VX15/2503 in Combination With Avelumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03268057">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03268057</a>	A1: Falsche Population
(345)	NCT03270176	A Dose-Finding Study of the Second Mitochondrial Activator of Caspases (SMAC) Mimetic Debio 1143 When Given in Combination With Avelumab to Participants With Advanced Solid Malignancies and to Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Platinum-Based Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03270176">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03270176</a>	A2: Falsche Intervention
(346)	NCT03271372	Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03271372">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03271372</a>	A1: Falsche Population
(347)	NCT03278379	Avelumab in G2-3 NET. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278379">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278379</a>	A5: Falscher Studientyp
(348)	NCT03278405	Avelumab in G3 NEC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278405">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278405</a>	A5: Falscher Studientyp
(349)	NCT03288350	mDCF + Avelumab in Resectable Esophago-gastric Adenocarcinoma (EGA). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03288350">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03288350</a>	A1: Falsche Population
(350)	NCT03289533	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced HCC (VEGF Liver 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03289533">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03289533</a>	A1: Falsche Population
(351)	NCT03291314	Clinical Trial on the Combination of Avelumab and Axitinib for the Treatment of Patients With Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03291314">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03291314</a>	A1: Falsche Population
(352)	NCT03299660	Avelumab With Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03299660">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03299660</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(353)	NCT03312114	Anti—PD-L1 and SAbR for Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03312114">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03312114</a>	A1: Falsche Population
(354)	NCT03317496	Safety And Efficacy Study Of Avelumab Plus Chemotherapy With Or Without Other Anti-Cancer Immunotherapy Agents In Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03317496">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03317496</a>	A2: Falsche Intervention
(355)	NCT03324282	First-line Gemcitabine/Cisplatin +/- Avelumab in Locally Advanced or Metastatic Bladder Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03324282">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03324282</a>	A2: Falsche Intervention
(356)	NCT03329248	QUILT-3.060: NANT Pancreatic Cancer Vaccine: Molecularly Informed Integrated Immunotherapy in Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329248">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329248</a>	A1: Falsche Population
(357)	NCT03330405	Javelin Parp Medley: Avelumab Plus Talazoparib In Locally Advanced Or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03330405">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03330405</a>	A2: Falsche Intervention
(358)	NCT03341806	Avelumab With Laser Interstitial Therapy for Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03341806">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03341806</a>	A1: Falsche Population
(359)	NCT03341845	Neoadjuvant AXITINIB and AVELUMAB for Patients With Localized Clear-cell RCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03341845">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03341845</a>	A1: Falsche Population
(360)	NCT03344172	Pre-Operative Trial (PGHA vs. PGH) for Resectable Pancreatic Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03344172">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03344172</a>	A1: Falsche Population
(361)	NCT03352934	Avelumab Treatment in Patients With Neuroendocrine Carcinomas (NEC G3) Progressive After Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03352934">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03352934</a>	A5: Falscher Studientyp

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(362)	NCT03357757	Avelumab With Valproic Acid in Virus-associated Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03357757">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03357757</a>	A2: Falsche Intervention
(363)	NCT03386929	Survival Prolongation by Rationale Innovative Genomics. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03386929">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03386929</a>	A1: Falsche Population
(364)	NCT03387085	QUILT-3.067: NANT Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine: Molecularly Informed Integrated Immunotherapy in Subjects With TNBC Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387085">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387085</a>	A1: Falsche Population
(365)	NCT03387098	QUILT-3.070: Pancreatic Cancer Vaccine: Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387098">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387098</a>	A1: Falsche Population
(366)	NCT03387111	QUILT-3.090: NANT Squamous Cell Carcinoma (SCC) Vaccine: Subjects With SCC Who Have Progressed. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387111">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387111</a>	A1: Falsche Population
(367)	NCT03389126	Phase II Study of Avelumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma After Prior Sorafenib Treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03389126">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03389126</a>	A1: Falsche Population
(368)	NCT03390296	OX40, Venetoclax, Avelumab, Glasdegib, Gemtuzumab Ozogamicin, and Azacitidine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390296">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390296</a>	A1: Falsche Population
(369)	NCT03390595	Avelumab Plus Carboplatin-gemcitabine in Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390595">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390595</a>	A2: Falsche Intervention
(370)	NCT03391479	A Study of Avelumab in Penile Cancer Who Are Unfit for or Have Progressed After Platinum-Based Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03391479">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03391479</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(371)	NCT03395873	Avelumab With Decitabine as First Line for AML Treatment of Patients With AML, Who Are Unfit for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395873">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395873</a>	A1: Falsche Population
(372)	NCT03399552	Stereotactic Body Radiation Therapy and Avelumab Immunotherapy for Treatment of Malignant Mesothelioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03399552">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03399552</a>	A1: Falsche Population
(373)	NCT03403777	Avelumab in Refractory Testicular Germ Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03403777">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03403777</a>	A1: Falsche Population
(374)	NCT03409458	A Dose Escalation and Confirmation Study of PT-112 in Advanced Solid Tumors in Combination With Avelumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03409458">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03409458</a>	A2: Falsche Intervention
(375)	NCT03414658	The AVIATOR Study: Trastuzumab and Vinorelbine With Avelumab OR Avelumab & Utomilumab in Advanced HER2+ Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03414658">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03414658</a>	A1: Falsche Population
(376)	NCT03439501	Avelumab in Relapsed or Refractory Stage III/IV Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma[AVENT STUDY]. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03439501">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03439501</a>	A1: Falsche Population
(377)	NCT03440567	Avelumab, Utomilumab, Rituximab, Ibrutinib, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03440567">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03440567</a>	A1: Falsche Population
(378)	NCT03451825	Phase I/II Study of Avelumab in Pediatric Cancer Subjects. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03451825">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03451825</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(379)	NCT03472560	A Study of Avelumab in Combination With Axitinib In Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) or Urothelial Cancer (Javelin Medley VEGF). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472560">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472560</a>	A5: Falscher Studientyp
(380)	NCT03475953	A Phase I/II Study of Regorafenib Plus Avelumab in Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475953">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475953</a>	A2: Falsche Intervention
(381)	NCT03481920	A Trial of PEGPH20 in Combination With Avelumab in Chemotherapy Resistant Pancreatic Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03481920">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03481920</a>	A1: Falsche Population
(382)	NCT03483883	Avelumab/Gemcitabine in Sarcomatoid RCC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03483883">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03483883</a>	A2: Falsche Intervention
(383)	NCT03490292	Avelumab With Chemoradiation for Stage II/III Resectable Esophageal and Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03490292">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03490292</a>	A1: Falsche Population
(384)	NCT03491345	K-Basket, Avelumab, Biomarker-driven, Advanced Solid Tumor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03491345">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03491345</a>	A5: Falscher Studientyp
(385)	NCT03494322	EACH: Evaluating Avelumab in Combination With Cetuximab in Head and Neck Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03494322">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03494322</a>	A1: Falsche Population
(386)	NCT03498196	A Window of Opportunity Trial: Avelumab in Non-metastatic Muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498196">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498196</a>	A1: Falsche Population
(387)	NCT03498378	Avelumab, Cetuximab, and Palbociclib in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498378">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498378</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(388)	NCT03502681	A Study Combining Eribulin Mesylate With Avelumab in Cisplatin Ineligible Metastatic Urothelial Cell Cancer Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502681">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502681</a>	A2: Falsche Intervention
(389)	NCT03503786	Carboplatin, Paclitaxel With or Without Avelumab in Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03503786">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03503786</a>	A1: Falsche Population
(390)	NCT03512834	Paclitaxel-Avelumab for Angiosarcoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512834">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512834</a>	A1: Falsche Population
(391)	NCT03514719	PD-L1 Imaging in Non Small Cell Lung Cancer‘ (PINNACLE). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514719">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514719</a>	A1: Falsche Population
(392)	NCT03523390	Phase I/Ib Multiple Ascending Dose Study in China. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523390">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523390</a>	A5: Falscher Studientyp
(393)	NCT03532295	Epacadostat in Combination With Radiation Therapy and Avelumab in Patients With Recurrent Gliomas. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03532295">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03532295</a>	A1: Falsche Population
(394)	NCT03536780	Avelumab in Combination With Gemcitabine in Advanced Leiomyosarcoma as a Second-line Treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03536780">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03536780</a>	A1: Falsche Population
(395)	NCT03554109	QUILT-3.057: NANT Neoadjuvant Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03554109">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03554109</a>	A1: Falsche Population
(396)	NCT03558139	A Trial of Hu5F9-G4 With Avelumab in Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03558139">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03558139</a>	A1: Falsche Population
(397)	NCT03563144	QUILT-3.088: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563144">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563144</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(398)	NCT03563157	QUILT 3.071: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563157">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563157</a>	A1: Falsche Population
(399)	NCT03563170	QUILT-3.072: NANT Hepatocellular Carcinoma (HCC) Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563170">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563170</a>	A1: Falsche Population
(400)	NCT03565991	Javelin BRCA/ATM: Avelumab Plus Talazoparib in Patients With BRCA or ATM Mutant Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03565991">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03565991</a>	A2: Falsche Intervention
(401)	NCT03568097	Immunotherapy in Combination With Chemotherapy in Small-cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03568097">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03568097</a>	A1: Falsche Population
(402)	NCT03573648	Neoadjuvant Tamoxifen, Palbociclib, Avelumab in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03573648">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03573648</a>	A1: Falsche Population
(403)	NCT03574649	QUILT-2.024: Phase 2 Neoadjuvant, Consolidation, and Adjuvant Combination NANT Immunotherapy Versus Standard of Care in Subjects With Resectable Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03574649">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03574649</a>	A1: Falsche Population
(404)	NCT03575013	A Combination of Avelumab and Taxane (AVETAX) for Urothelial Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03575013">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03575013</a>	A2: Falsche Intervention
(405)	NCT03586869	QUILT-3.080: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03586869">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03586869</a>	A1: Falsche Population
(406)	NCT03608046	Avelumab Combined With Cetuximab and Irinotecan for Treatment Refractory Metastatic Colorectal Microsatellite Stable Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03608046">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03608046</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(407)	NCT03617666	Avelumab in the Frontline Treatment of Advanced Classical Hodgkin Lymphoma - a Window Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03617666">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03617666</a>	A1: Falsche Population
(408)	NCT03617913	Avelumab in Combination With Fluorouracil and Mitomycin or Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Participants With Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03617913">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03617913</a>	A2: Falsche Intervention
(409)	NCT03636503	RITUXIMAB + IMMUNOTHERAPY IN FOLLICULAR LYMPHOMA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03636503">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03636503</a>	A1: Falsche Population
(410)	NCT03637491	A Study of Avelumab, Binimetinib and Talazoparib in Patients With Locally Advanced or Metastatic RAS-mutant Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637491">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637491</a>	A2: Falsche Intervention
(411)	NCT03642132	Avelumab and Talazoparib in Untreated Advanced Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN PARP 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642132">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642132</a>	A1: Falsche Population
(412)	NCT03647423	QUILT-3.091 NANT Chordoma Vaccine vs Radiation in Subjects With Unresectable Chordoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647423">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647423</a>	A1: Falsche Population
(413)	NCT03674424	Avelumab as Neoadjuvant Therapy in Subjects With Urothelial Muscle Invasive Bladder Cancers (AURA Trial). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03674424">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03674424</a>	A1: Falsche Population
(414)	NCT03699384	Safety and Clinical Activity Study of Combination Azacitidine and Avelumab in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and Minimal Residual Disease (MRD). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03699384">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03699384</a>	A1: Falsche Population
(415)	NCT03704467	Phase Ib/II Study of Carboplatin + M6620 + Avelumab in PARPi-resistant Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03704467">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03704467</a>	A1: Falsche Population



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(416)	NCT03707808	Intratumoral Injection of Autologous CD1c (BDCA-1)+ myDC, Avelumab, and Ipilimumab Plus Systemic Nivolumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03707808">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03707808</a>	A2: Falsche Intervention
(417)	NCT03717155	Study of Avelumab and Cetuximab Plus Gemcitabine and Cisplatin in Participants With Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03717155">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03717155</a>	A1: Falsche Population
(418)	NCT03719768	Avelumab With Radiotherapy in Patients With Leptomeningeal Disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03719768">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03719768</a>	A1: Falsche Population
(419)	NCT03724890	Study of Avelumab-M3814 Combinations. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03724890">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03724890</a>	A2: Falsche Intervention
(420)	NCT03737721	The UNSCARRed Study: UNresectable Squamous Cell Carcinoma Treated With Avelumab and Radical Radiotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737721">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737721</a>	A5: Falscher Studientyp
(421)	NCT03744793	Pemetrexed and Avelumab in Treating Patients With MTAP-Deficient Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03744793">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03744793</a>	A2: Falsche Intervention
(422)	NCT03747419	Avelumab and Radiation in Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747419">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747419</a>	A1: Falsche Population
(423)	NCT03747484	Gene-Modified Immune Cells (FH-MCVA2TCR) in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747484">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747484</a>	A1: Falsche Population
(424)	NCT03750071	VXM01 Plus Avelumab Combination Study in Progressive Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03750071">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03750071</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(425)	NCT03770455	Avelumab Plus 2nd-generation ADT in African American Subjects With mCRPC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03770455">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03770455</a>	A1: Falsche Population
(426)	NCT03774901	Maintenance Avelumab Immunotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Penile Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03774901">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03774901</a>	A1: Falsche Population
(427)	NCT03783936	Trial of mFOLFOX6 + Trastuzumab + Avelumab in Gastric and Esophageal Adenocarcinomas. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03783936">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03783936</a>	A1: Falsche Population
(428)	NCT03794596	A Proof of Concept, Window Trial of the Immunological Effects of Avelumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03794596">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03794596</a>	A1: Falsche Population
(429)	NCT03800953	The Ave-CRT Study for Newly Diagnosed Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03800953">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03800953</a>	A1: Falsche Population
(430)	NCT03812796	Epigenetic Modulation of the immunE Response in Gastrointestinal Cancers (EMERGE). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03812796">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03812796</a>	A1: Falsche Population
(431)	NCT03815643	Avelumab Program Rollover Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03815643">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03815643</a>	A5: Falscher Studientyp
(432)	NCT03826589	Avelumab With Axitinib in Persistent or Recurrent Cervical Cancer After Platinum-based Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03826589">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03826589</a>	A1: Falsche Population
(433)	NCT03827044	Avelumab Plus 5-FU Based Chemotherapy as Adjuvant Treatment for Stage 3 MSI-High or POLE Mutant Colon Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03827044">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03827044</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(434)	NCT03844763	Targeting the Tumor Microenvironment in R/M SCCHN. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844763">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844763</a>	A1: Falsche Population
(435)	NCT03853317	QUILT-3.063: A Study of N-803, haNK and Avelumab in Patients With Merkel Cell Carcinoma That Has Progressed After Checkpoint Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03853317">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03853317</a>	A2: Falsche Intervention
(436)	NCT03854799	Immunotherapy In Locally Advanced Rectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03854799">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03854799</a>	A1: Falsche Population
(437)	NCT03861403	A Dose Escalation and Expansion Study of TRX518 in Combination With Cyclophosphamide Plus Avelumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861403">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861403</a>	A2: Falsche Intervention
(438)	NCT03891238	Avelumab as Single Agent in Metastatic or Locally Advanced Urothelial Cancer in Patients Unfit for Cisplatin. The ARIES Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891238">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891238</a>	A2: Falsche Intervention
(439)	NCT03892642	Avelumab Plus Bacille Calmette-Guerin (BCG) in Patients With Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03892642">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03892642</a>	A5: Falscher Studientyp
(440)	NCT03893903	AMPLIFYing NEOepitope-specific VACCine Responses in Progressive Diffuse Glioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03893903">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03893903</a>	A1: Falsche Population
(441)	NCT03905135	Interleukin-15 (IL-5) in Combination With Avelumab (Bavencio) in Relapsed/Refractory Mature T-cell Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03905135">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03905135</a>	A1: Falsche Population
(442)	NCT03910439	Avelumab in Combination With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03910439">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03910439</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(443)	NCT03915405	KHK2455 (IDO Inhibitor) Plus Avelumab in Adult Subjects With Advanced Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915405">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915405</a>	A5: Falscher Studientyp
(444)	NCT03944252	Cetuximab + Avelumab or Avelumab Alone for Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Anal Carcinoma (SCCAC) Progressed After at Least One Line of Systemic Treatment (CARACAS). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944252">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944252</a>	A1: Falsche Population
(445)	NCT03944941	Avelumab With or Without Cetuximab in Treating Patients With Advanced Skin Squamous Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944941">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944941</a>	A1: Falsche Population
(446)	NCT03950362	Bladder PREserVation by RadioTherapy and Immunotherapy in BCG Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03950362">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03950362</a>	A5: Falscher Studientyp
(447)	NCT03964532	TALAVE: Induction Talazoparib Followed by Combination of Talazoparib and Avelumab in Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03964532">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03964532</a>	A1: Falsche Population
(448)	NCT03966118	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab (RAP) as Second Line Treatment in Gastro-esophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03966118">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03966118</a>	A1: Falsche Population
(449)	NCT03971409	Avelumab With Binimetinib, Utomilumab, or Anti-OX40 Antibody PF-04518600 in Treating Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03971409">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03971409</a>	A1: Falsche Population
(450)	NCT03979131	Phase II Study of Avelumab Plus Chemotherapy in the Peri-operative Treatment for Patients With Resectable Gastric Cancer (GC) or Gastroesophageal Junction Cancer (GEJC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03979131">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03979131</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(451)	NCT03990571	Axitinib and Avelumab in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03990571">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03990571</a>	A1: Falsche Population
(452)	NCT04004442	Avelumab in Combination With AVB-S6-500 in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004442">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004442</a>	A5: Falscher Studientyp
(453)	NCT04052204	Avelumab With Bempegaldesleukin With or Without Talazoparib or Enzalutamide in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04052204">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04052204</a>	A1: Falsche Population
(454)	NCT04068194	Testing the Combination of New Anti-cancer Drug Nedisertib With Avelumab and Radiation Therapy for Advanced/Metastatic Solid Tumors and Hepatobiliary Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068194">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068194</a>	A2: Falsche Intervention
(455)	NCT04068831	Talazoparib and Avelumab in Participants With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068831">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068831</a>	A2: Falsche Intervention
(456)	NCT04071236	Radiation Medication (Radium-223 Dichloride) Versus Radium-223 Dichloride Plus Radiation Enhancing Medication (M3814) Versus Radium-223 Dichloride Plus M3814 Plus Avelumab (a Type of Immunotherapy) for Advanced Prostate Cancer Not Responsive to Hormonal Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071236">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071236</a>	A1: Falsche Population
(457)	PER-004-16	A Phase III, open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus platinum-based doublet as a first-line treatment of recurrent or Stage IV PD-L1+ non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-004-16">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-004-16</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(458)	PER-036-15	A PHASE III OPEN-LABEL, MULTICENTER TRIAL OF AVELUMAB (MSB0010718C) VERSUS DOCETAXEL IN SUBJECTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER THAT HAS PROGRESSED AFTER A PLATINUM-CONTAINING DOUBLET. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-036-15">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-036-15</a>	A1: Falsche Population
<b>PharmNet.Bund</b>			
(459)	2014-000445-79	A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cellcarcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population
(460)	2014-005060-15	A Phase III open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus docetaxel in subjects with non-small cell lung cancer that has progressed after a platinum-containing doublet. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population
(461)	2015-001537-24	A Phase III, open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus platinum based doublet as a first line treatment of recurrent or Stage IV PD L1+ non small cell lung cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population
(462)	2015-002552-27	A PHASE 1B/2 OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE SAFETY, CLINICAL ACTIVITY, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF AVELUMAB* (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH OTHER CANCER IMMUNOTHERAPIES IN PATIENTS WITH ADVANCED MALIGNANCIES. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(463)	2015-003239-36	A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with and/or Following Chemotherapy in Patients with Previously Untreated Epithelial Ovarian Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population
(464)	2015-003300-23	A Phase III open-label, multicenter trial of maintenance therapy with avelumab (MSB0010718C) versus continuation of first-line chemotherapy in subjects with unresectable, locally advanced or metastatic, adenocarcinoma of the stomach, or of the gastro-esophageal junction. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population
(465)	2015-003301-42	A Phase III open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) as a third-line treatment of unresectable, recurrent, or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population
(466)	2016-001456-21	A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PHASE 3 STUDY OF AVELUMAB IN COMBINATION WITH STANDARD OF CARE CHEMORADIOTHERAPY (CISPLATIN PLUS DEFINITIVE RADIATION THERAPY) VERSUS STANDARD OF CARE CHEMORADIOTHERAPY IN THE FRONT LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(467)	2016-002904-15	PHASE 1B/PHASE 3 MULTICENTER STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION REGIMENS THAT INCLUDE AN IMMUNE AGONIST, EPIGENETIC MODULATOR, CD20 ANTAGONIST AND/OR CONVENTIONAL CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population
(468)	2016-004373-40	A phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab in patients with advanced, metastatic high grade neuroendocrine carcinomas NEC G3 (WHO 2010) progressive after chemotherapy - Eine offene, multizentrische Phase II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab bei Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem, gering differenziertem Neuroendokrinem Karzinom NEC G3 (WHO), welches nach der Chemotherapie fortschreitet. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population
(469)	2016-004434-26	Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer - The phase II AVETUX-CRC trial. - Avelumab und Cetuximab in Kombination mit FOLFOX bei Patienten mit unbehandeltem metastasiertem kolorektalem Karzinom. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population
(470)	2017-003076-31	An open-label, Phase I/II multicenter clinical trial of VXM01 in combination with avelumab in patients with progressive glioblastoma following standard treatment with or without second surgery.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(471)	2018-001708-12	A single arm phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab in combination with cetuximab in subjects with unresectable stage III or stage IV cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) - Einarmige, offene, multizentrische Phase II Studie zur Untersuchung der klinischen Aktivität und Sicherheit von Avelumab in Kombination mit Cetuximab bei Studienteilnehmern mit nicht resezierbarem Plattenepithelkarzinom im Stadium III oder IV.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A5: Falscher Studientyp
(472)	2018-002010-12	Avelumab added to FOLFIRI plus Cetuximab followed by Avelumab maintenance in patients with previously untreated RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer - The phase II FIRE-6-Avelumab study. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population
(473)	2018-002938-20	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab as second line treatment in gastro-esophageal adenocarcinoma: a phase II trial of the AIO. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population

**Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil**

Tabelle 4-91 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

Register	Treffervzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Tabelle 4-92	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-10
ClinicalTrials.gov	191	190 (Laufende Nr. 1-190)	1
EU-CTR	55	54 (Laufende Nr. 191-244)	1
WHO-ICTRP	215	214 (Laufende Nr. 245-458)	1
PharmNet.Bund	16	15 (Laufende Nr. 459-473)	1
Summe	$\Sigma = 477$	$\Sigma = 473$	$\Sigma = 4$

Tabelle 4-92 (Anhang): Ausgeschlossene Studien: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
(1)	NCT01772004	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772004">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772004</a>	A2: Falsche Intervention
(2)	NCT01943461	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor JPN). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943461</a>	A5: Falscher Studientyp
(3)	NCT02155647	Avelumab in Subjects With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155647">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155647</a>	A1: Falsche Population
(4)	NCT02222922	A Study Of PF-06647020 For Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02222922">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02222922</a>	A2: Falsche Intervention
(5)	NCT02349633	Study For Patients With NSCLC EGFR Mutations (Del 19 or L858R +/- T790M). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349633">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349633</a>	A1: Falsche Population
(6)	NCT02395172	Avelumab in Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 200). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395172">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395172</a>	A1: Falsche Population
(7)	NCT02493751	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 100). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493751</a>	A5: Falscher Studientyp
(8)	NCT02554812	A Study Of Avelumab In Combination With Other Cancer Immunotherapies In Advanced Malignancies (JAVELIN Medley). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554812">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554812</a>	A2: Falsche Intervention
(9)	NCT02576574	Avelumab in First-line Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 100). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576574</a>	A1: Falsche Population
(10)	NCT02580058	A Study Of Avelumab Alone Or In Combination With Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Pegylated Liposomal Doxorubicin Alone In Patients With Platinum Resistant/Refractory Ovarian Cancer (JAVELIN Ovarian 200). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580058</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(11)	NCT02584634	Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Avelumab In Combination With Either Crizotinib Or PF-06463922 In Patients With NSCLC. (Javelin Lung 101). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584634">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584634</a>	A1: Falsche Population
(12)	NCT02584829	Localized Radiation Therapy or Recombinant Interferon Beta and Avelumab With or Without Cellular Adoptive Immunotherapy in Treating Patients With Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584829</a>	A1: Falsche Population
(13)	NCT02603419	Avelumab In Patients With Previously Treated Advanced Stage Classical Hodgkin's Lymphoma (JAVELIN HODGKINS). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603419</a>	A1: Falsche Population
(14)	NCT02603432	A Study Of Avelumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer (JAVELIN Bladder 100). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603432">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603432</a>	A2: Falsche Intervention
(15)	NCT02625610	Avelumab in First-Line Maintenance Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 100). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625610</a>	A1: Falsche Population
(16)	NCT02625623	Avelumab in Third-Line Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 300). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625623</a>	A1: Falsche Population
(17)	NCT02718417	Avelumab in Previously Untreated Patients With Epithelial Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN 100). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718417</a>	A1: Falsche Population
(18)	NCT02767063	Therapies in Combination or Sequentially With Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia Patients in CCR (ACTIW). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02767063">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02767063</a>	A1: Falsche Population
(19)	NCT02859454	Avelumab for People With Recurrent Respiratory Papillomatosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859454">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859454</a>	A1: Falsche Population
(20)	NCT02875613	Avelumab for Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875613</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(21)	NCT02890368	Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368</a>	A2: Falsche Intervention
(22)	NCT02912572	Avelumab in Patients With MSS, MSI-H and POLE-mutated Recurrent or Persistent Endometrial Cancer and of Avelumab/Talazoparib in Patients With MSS Recurrent or Persistent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912572">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912572</a>	A1: Falsche Population
(23)	NCT02915523	Phase 1b/2 Study of Avelumab With or Without Entinostat in Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915523">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915523</a>	A1: Falsche Population
(24)	NCT02923466	Administration of VSV-IFN $\beta$ -NIS Monotherapy and in Combination With Avelumab in Patients With Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923466</a>	A2: Falsche Intervention
(25)	NCT02926196	Adjuvant Treatment for High-risk Triple Negative Breast Cancer Patients With the Anti-PD-1 Antibody Avelumab. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926196</a>	A1: Falsche Population
(26)	NCT02938273	Bioimmunoradiotherapy (Cetuximab/RT/Avelumab). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938273">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938273</a>	A1: Falsche Population
(27)	NCT02943317	Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Clinical Activity of Defactinib in Combination With Avelumab in Epithelial Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943317</a>	A1: Falsche Population
(28)	NCT02951156	Avelumab In Combination Regimens That Include An Immune Agonist, Epigenetic Modulator, CD20 Antagonist and/or Conventional Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951156</a>	A1: Falsche Population
(29)	NCT02952586	Study To Compare Avelumab In Combination With Standard of Care Chemoradiotherapy (SoC CRT) Versus SoC CRT for Definitive Treatment In Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma Of The Head And Neck (JAVELIN HEAD AND NECK 100). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952586">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952586</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(30)	NCT02953561	Avelumab and Azacitidine in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953561">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953561</a>	A1: Falsche Population
(31)	NCT02968940	Avelumab With Hypofractionated Radiation Therapy in Adults With Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968940</a>	A1: Falsche Population
(32)	NCT02994953	A Phase Ib Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics (PK) of Avelumab in Combination With M9241(NHS-IL12) (JAVELIN IL-12). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994953">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994953</a>	A2: Falsche Intervention
(33)	NCT02999087	Randomized Trial of Avelumab-cetuximab-radiotherapy Versus SOC in LA SCCHN (REACH). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999087</a>	A1: Falsche Population
(34)	NCT03000179	Safety and Efficacy of Avelumab in Small Intestinal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000179">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000179</a>	A1: Falsche Population
(35)	NCT03006848	A Phase II Trial of Avelumab in Patients With Recurrent or Progressive Osteosarcoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006848">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006848</a>	A1: Falsche Population
(36)	NCT03035630	Sunitinib Followed by Avelumab or the Reverse for Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035630</a>	A2: Falsche Intervention
(37)	NCT03046953	Avelumab in Relapsed and Refractory Peripheral T-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046953">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046953</a>	A1: Falsche Population
(38)	NCT03047473	Avelumab in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047473</a>	A1: Falsche Population
(39)	NCT03050554	Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Combined With Avelumab (Anti-PD-L1) for Management of Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050554</a>	A1: Falsche Population
(40)	NCT03050814	Standard of Care Alone or in Combination With Ad-CEA Vaccine and Avelumab in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer QUILT-2.004. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050814">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050814</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(41)	NCT03056599	Precise Local Injection of Anti-cancer Drugs Using Presage's CIVO™ Device in Soft Tissue Sarcoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056599">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056599</a>	A1: Falsche Population
(42)	NCT03074318	Avelumab and Trabectedin in Treating Patients With Liposarcoma or Leiomyosarcoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074318">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074318</a>	A1: Falsche Population
(43)	NCT03076554	A Pilot Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Avelumab (MSB0010718C) in Thymoma and Thymic Carcinoma After Progression on Platinum-Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076554</a>	A1: Falsche Population
(44)	NCT03089658	Expanded Access to Avelumab for Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089658">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089658</a>	A1: Falsche Population
(45)	NCT03135769	Avelumab in Chemo-resistant Gestational Trophoblastic Neoplasias. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135769">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135769</a>	A1: Falsche Population
(46)	NCT03136406	QUILT-3.039: NANT Pancreatic Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136406</a>	A1: Falsche Population
(47)	NCT03147287	Palbociclib After CDK and Endocrine Therapy (PACE). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147287">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147287</a>	A2: Falsche Intervention
(48)	NCT03147404	Phase II Study of Avelumab in Metastatic Gastroentero-pancreatic (GEP) Neuroendocrine Carcinoma (NEC, WHO Grade 3) as Second-line Treatment After Failing to Etoposide+Cisplatin: Integration of Genomic Analysis to Identify Predictive Molecular Subtypes. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147404">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147404</a>	A5: Falscher Studientyp
(49)	NCT03150706	Avelumab for MSI-H or POLE Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150706</a>	A1: Falsche Population
(50)	NCT03152565	Avelumab Plus Autologous Dendritic Cell Vaccine in Pre-treated Metastatic Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152565</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(51)	NCT03158883	UCDCC#270: Avelumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Non-responding and Progressing NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158883">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158883</a>	A1: Falsche Population
(52)	NCT03167164	QUILT-3.045: NANT Merkel Cell Carcinoma (MCC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With MCC Who Have Progressed on or After PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167164">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167164</a>	A1: Falsche Population
(53)	NCT03167177	QUILT-3.046: NANT Melanoma Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Melanoma Who Have Progressed On or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167177">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167177</a>	A1: Falsche Population
(54)	NCT03169738	QUILT-3.044: NANT Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With NSCLC Who Have Progressed After Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169738">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169738</a>	A1: Falsche Population
(55)	NCT03169764	QUILT-3.047: NANT Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With HNSCC Who Have Progressed on or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169764">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169764</a>	A1: Falsche Population
(56)	NCT03169777	QUILT-3.050: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic CRC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169777">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169777</a>	A1: Falsche Population
(57)	NCT03169790	QUILT-3.052: NANT Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Relapsed CD20-positive NHL. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169790</a>	A1: Falsche Population
(58)	NCT03174405	Avelumab and Cetuximab in Combination With FOLFOX in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer - The Phase II AVETUX-CRC Trial.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03174405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03174405</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(59)	NCT03175666	QUILT-3.049: NANT Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With TNBC Who Have Progressed on or After Anthracycline-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03175666</a>	A1: Falsche Population
(60)	NCT03179410	PD-L1 Inhibition as Checkpoint Immunotherapy for NeuroEndocrine Phenotype Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179410">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179410</a>	A1: Falsche Population
(61)	NCT03186326	Standard Chemotherapy vs Immunotherapie in 2nd Line Treatment of MSI Colorectal Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186326</a>	A1: Falsche Population
(62)	NCT03197571	QUILT-3.048: NANT Urothelial Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Urothelial Cancer Who Have Progressed on or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197571</a>	A1: Falsche Population
(63)	NCT03197584	QUILT-3.051: NANT Ovarian Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Epithelial Ovarian Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care (SoC) Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197584">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197584</a>	A1: Falsche Population
(64)	NCT03200587	Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200587">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200587</a>	A2: Falsche Intervention
(65)	NCT03217747	Avelumab, Utomilumab, Anti-OX40 Antibody PF-04518600, and Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217747">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217747</a>	A2: Falsche Intervention
(66)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of ALT-803 in Combination With PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitor in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667</a>	A5: Falscher Studientyp
(67)	NCT03244176	Feasibility Study of Induction and Maintenance Avelumab Plus R-CHOP in Patients With Diffuse DLBCL: The AvR-CHOP Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244176</a>	A1: Falsche Population



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(68)	NCT03252938	Feasibility and Safety of IMP321 for Advanced Stage Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03252938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03252938</a>	A5: Falscher Studientyp
(69)	NCT03258398	A Study to Evaluate eFT508 Alone and in Combination With Avelumab in Subjects With MSS Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258398">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258398</a>	A1: Falsche Population
(70)	NCT03260023	Phase Ib/II of TG4001 and Avelumab in HPV16 Positive R/M Cancers Including Oropharyngeal SCCHN. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260023">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260023</a>	A1: Falsche Population
(71)	NCT03267836	Neoadjuvant Avelumab and Hypofractionated Proton Radiation Therapy Followed by Surgery for Recurrent Radiation-refractory Meningioma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267836</a>	A1: Falsche Population
(72)	NCT03268057	VX15/2503 in Combination With Avelumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03268057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03268057</a>	A1: Falsche Population
(73)	NCT03270176	A Dose-Finding Study of the Second Mitochondrial Activator of Caspases (SMAC) Mimetic Debio 1143 When Given in Combination With Avelumab to Participants With Advanced Solid Malignancies and to Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Platinum-Based Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03270176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03270176</a>	A2: Falsche Intervention
(74)	NCT03271372	Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271372">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271372</a>	A1: Falsche Population
(75)	NCT03278379	Avelumab in G2-3 NET. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278379">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278379</a>	A5: Falscher Studientyp
(76)	NCT03278405	Avelumab in G3 NEC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278405</a>	A5: Falscher Studientyp
(77)	NCT03288350	mDCF + Avelumab in Resectable Esophago-gastric Adenocarcinoma (EGA). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288350">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288350</a>	A1: Falsche Population
(78)	NCT03289533	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced HCC (VEGF Liver 100). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289533">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289533</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(79)	NCT03291314	Clinical Trial on the Combination of Avelumab and Axitinib for the Treatment of Patients With Recurrent Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03291314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03291314</a>	A1: Falsche Population
(80)	NCT03299660	Avelumab With Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299660">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299660</a>	A1: Falsche Population
(81)	NCT03312114	Anti—PD-L1 and SAbR for Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312114</a>	A1: Falsche Population
(82)	NCT03317496	Safety And Efficacy Study Of Avelumab Plus Chemotherapy With Or Without Other Anti-Cancer Immunotherapy Agents In Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317496">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317496</a>	A2: Falsche Intervention
(83)	NCT03324282	First-line Gemcitabine/Cisplatin +/- Avelumab in Locally Advanced or Metastatic Bladder Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03324282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03324282</a>	A2: Falsche Intervention
(84)	NCT03329248	QUILT-3.060: NANT Pancreatic Cancer Vaccine: Molecularly Informed Integrated Immunotherapy in Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329248">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329248</a>	A1: Falsche Population
(85)	NCT03330405	Javelin Parp Medley: Avelumab Plus Talazoparib In Locally Advanced Or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330405</a>	A2: Falsche Intervention
(86)	NCT03341806	Avelumab With Laser Interstitial Therapy for Recurrent Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341806">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341806</a>	A1: Falsche Population
(87)	NCT03341845	Neoadjuvant AXITINIB and AVELUMAB for Patients With Localized Clear-cell RCC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341845">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341845</a>	A1: Falsche Population
(88)	NCT03344172	Pre-Operative Trial (PGHA vs. PGH) for Resectable Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344172">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344172</a>	A1: Falsche Population
(89)	NCT03352934	Avelumab Treatment in Patients With Neuroendocrine Carcinomas (NEC G3) Progressive After Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03352934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03352934</a>	A5: Falscher Studientyp

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(90)	NCT03357757	Avelumab With Valproic Acid in Virus-associated Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357757">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357757</a>	A2: Falsche Intervention
(91)	NCT03386929	Survival Prolongation by Rationale Innovative Genomics. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386929">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386929</a>	A1: Falsche Population
(92)	NCT03387085	QUILT-3.067: NANT Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine: Molecularly Informed Integrated Immunotherapy in Subjects With TNBC Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy.. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387085">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387085</a>	A1: Falsche Population
(93)	NCT03387098	QUILT-3.070:Pancreatic Cancer Vaccine: Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387098">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387098</a>	A1: Falsche Population
(94)	NCT03387111	QUILT-3.090: NANT Squamous Cell Carcinoma (SCC) Vaccine: Subjects With SCC Who Have Progressed. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387111</a>	A1: Falsche Population
(95)	NCT03387540	Evaluation of Reporting of Immune Checkpoint Inhibitor Associated Cardio-vascular Adverse Reactions. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387540</a>	A5: Falscher Studientyp
(96)	NCT03389126	Phase II Study of Avelumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma After Prior Sorafenib Treatment. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389126</a>	A1: Falsche Population
(97)	NCT03390296	OX40, Venetoclax, Avelumab, Glasdegib, Gemtuzumab Ozogamicin, and Azacitidine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390296">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390296</a>	A1: Falsche Population
(98)	NCT03390595	Avelumab Plus Carboplatin-gemcitabine in Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390595">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390595</a>	A2: Falsche Intervention
(99)	NCT03391479	A Study of Avelumab in Penile Cancer Who Are Unfit for or Have Progressed After Platinum-Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391479">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391479</a>	A1: Falsche Population
(100)	NCT03395873	Avelumab With Decitabine as First Line for AML Treatment of Patients With AML, Who Are Unfit for Intensive Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395873</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(101)	NCT03399071	Study Title: Peri-operative Immuno-Chemotherapy in Operable Oesophageal and Gastric Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399071">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399071</a>	A1: Falsche Population
(102)	NCT03399552	Stereotactic Body Radiation Therapy and Avelumab Immunotherapy for Treatment of Malignant Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399552</a>	A1: Falsche Population
(103)	NCT03403777	Avelumab in Refractory Testicular Germ Cell Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03403777">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03403777</a>	A1: Falsche Population
(104)	NCT03409458	A Dose Escalation and Confirmation Study of PT-112 in Advanced Solid Tumors in Combination With Avelumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409458</a>	A2: Falsche Intervention
(105)	NCT03414658	The AVIATOR Study: Trastuzumab and Vinorelbine With Avelumab OR Avelumab & Utomilumab in Advanced HER2+ Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03414658">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03414658</a>	A1: Falsche Population
(106)	NCT03439501	Avelumab in Relapsed or Refractory Stage III/IV Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma[AVENT STUDY]. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439501</a>	A1: Falsche Population
(107)	NCT03440567	Avelumab, Utomilumab, Rituximab, Ibrutinib, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440567</a>	A1: Falsche Population
(108)	NCT03451773	M7824 (MSB0011359C) in Combination With Gemcitabine in Adults With Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Pancreas. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451773">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451773</a>	A1: Falsche Population
(109)	NCT03451825	Phase I/II Study of Avelumab in Pediatric Cancer Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451825">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451825</a>	A1: Falsche Population
(110)	NCT03472560	A Study of Avelumab in Combination With Axitinib In Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) or Urothelial Cancer (Javelin Medley VEGF). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472560">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472560</a>	A5: Falscher Studientyp

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(111)	NCT03475953	A Phase I/II Study of Regorafenib Plus Avelumab in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475953">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475953</a>	A2: Falsche Intervention
(112)	NCT03481920	A Trial of PEGPH20 in Combination With Avelumab in Chemotherapy Resistant Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481920">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481920</a>	A1: Falsche Population
(113)	NCT03483883	Avelumab/Gemcitabine in Sarcomatoid RCC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483883">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483883</a>	A2: Falsche Intervention
(114)	NCT03490292	Avelumab With Chemoradiation for Stage II/III Resectable Esophageal and Gastroesophageal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03490292">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03490292</a>	A1: Falsche Population
(115)	NCT03491345	K-Basket, Avelumab, Biomarker-driven, Advanced Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03491345">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03491345</a>	A5: Falscher Studientyp
(116)	NCT03492242	Immune Checkpoint Inhibitors Monitoring of Adverse Drug ReAction. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492242</a>	A5: Falscher Studientyp
(117)	NCT03494322	EACH: Evaluating Avelumab in Combination With Cetuximab in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03494322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03494322</a>	A1: Falsche Population
(118)	NCT03498196	A Window of Opportunity Trial: Avelumab in Non-metastatic Muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498196</a>	A1: Falsche Population
(119)	NCT03498378	Avelumab, Cetuximab, and Palbociclib in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498378">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498378</a>	A1: Falsche Population
(120)	NCT03502681	A Study Combining Eribulin Mesylate With Avelumab in Cisplatin Ineligible Metastatic Urothelial Cell Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502681">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502681</a>	A2: Falsche Intervention
(121)	NCT03503786	Carboplatin, Paclitaxel With or Without Avelumab in Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503786">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503786</a>	A1: Falsche Population
(122)	NCT03512834	Paclitaxel-Avelumab for Angiosarcoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512834">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512834</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(123)	NCT03514719	PD-L1 Imaging in Non Small Cell Lung Cancer <sup>4</sup> (PINNACLE). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514719</a>	A1: Falsche Population
(124)	NCT03523390	Phase I/Ib Multiple Ascending Dose Study in China. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523390">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523390</a>	A5: Falscher Studientyp
(125)	NCT03532295	Epacadostat in Combination With Radiation Therapy and Avelumab in Patients With Recurrent Gliomas. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532295">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532295</a>	A1: Falsche Population
(126)	NCT03536780	Avelumab in Combination With Gemcitabine in Advanced Leiomyosarcoma as a Second-line Treatment. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03536780">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03536780</a>	A1: Falsche Population
(127)	NCT03554109	QUILT-3.057: NANT Neoadjuvant Triple- Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554109">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554109</a>	A1: Falsche Population
(128)	NCT03558139	A Trial of Hu5F9-G4 With Avelumab in Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03558139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03558139</a>	A1: Falsche Population
(129)	NCT03563144	QUILT-3.088: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563144">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563144</a>	A1: Falsche Population
(130)	NCT03563157	QUILT 3.071: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563157</a>	A1: Falsche Population
(131)	NCT03563170	QUILT-3.072: NANT Hepatocellular Carcinoma (HCC) Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563170">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563170</a>	A1: Falsche Population
(132)	NCT03565991	Javelin BRCA/ATM: Avelumab Plus Talazoparib in Patients With BRCA or ATM Mutant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565991">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565991</a>	A2: Falsche Intervention
(133)	NCT03568097	Immunotherapy in Combination With Chemotherapy in Small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568097">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568097</a>	A1: Falsche Population
(134)	NCT03573648	Neoadjuvant Tamoxifen, Palbociclib, Avelumab in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573648">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573648</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(135)	NCT03574649	QUILT-2.024: Phase 2 Neoadjuvant, Consolidation, and Adjuvant Combination NANT Immunotherapy Versus Standard of Care in Subjects With Resectable Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574649">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574649</a>	A1: Falsche Population
(136)	NCT03575013	A Combination of Avelumab and Taxane (AVETAX) for Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575013">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575013</a>	A2: Falsche Intervention
(137)	NCT03586869	QUILT-3.080: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03586869">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03586869</a>	A1: Falsche Population
(138)	NCT03608046	Avelumab Combined With Cetuximab and Irinotecan for Treatment Refractory Metastatic Colorectal Microsatellite Stable Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03608046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03608046</a>	A1: Falsche Population
(139)	NCT03617666	Avelumab in the Frontline Treatment of Advanced Classical Hodgkin Lymphoma - a Window Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617666</a>	A1: Falsche Population
(140)	NCT03617913	Avelumab in Combination With Fluorouracil and Mitomycin or Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Participants With Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617913</a>	A2: Falsche Intervention
(141)	NCT03636503	RITUXIMAB + IMMUNOTHERAPY IN FOLLICULAR LYMPHOMA. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636503">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636503</a>	A1: Falsche Population
(142)	NCT03637491	A Study of Avelumab, Binimetinib and Talazoparib in Patients With Locally Advanced or Metastatic RAS-mutant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637491">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637491</a>	A2: Falsche Intervention
(143)	NCT03642132	Avelumab and Talazoparib in Untreated Advanced Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN PARP 100). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642132</a>	A1: Falsche Population
(144)	NCT03647423	QUILT-3.091 NANT Chordoma Vaccine vs Radiation in Subjects With Unresectable Chordoma.. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647423</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(145)	NCT03674424	Avelumab as Neoadjuvant Therapy in Subjects With Urothelial Muscle Invasive Bladder Cancers (AURA Trial). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674424</a>	A1: Falsche Population
(146)	NCT03699384	Safety and Clinical Activity Study of Combination Azacitidine and Avelumab in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and Minimal Residual Disease (MRD). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03699384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03699384</a>	A1: Falsche Population
(147)	NCT03704467	Phase Ib/II Study of Carboplatin + M6620 + Avelumab in PARPi-resistant Ovarian Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704467">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704467</a>	A1: Falsche Population
(148)	NCT03707808	Intratumoral Injection of Autologous CD1c (BDCA-1)+ myDC, Avelumab, and Ipilimumab Plus Systemic Nivolumab. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707808</a>	A2: Falsche Intervention
(149)	NCT03717155	Study of Avelumab and Cetuximab Plus Gemcitabine and Cisplatin in Participants With Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03717155">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03717155</a>	A1: Falsche Population
(150)	NCT03719768	Avelumab With Radiotherapy in Patients With Leptomeningeal Disease. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03719768">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03719768</a>	A1: Falsche Population
(151)	NCT03724890	Study of Avelumab-M3814 Combinations. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724890">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724890</a>	A2: Falsche Intervention
(152)	NCT03737721	The UNSCARRed Study: UNresectable Squamous Cell Carcinoma Treated With Avelumab and Radical Radiotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737721">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737721</a>	A5: Falscher Studientyp
(153)	NCT03744793	Pemetrexed and Avelumab in Treating Patients With MTAP-Deficient Metastatic Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03744793">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03744793</a>	A2: Falsche Intervention
(154)	NCT03747419	Avelumab and Radiation in Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747419</a>	A1: Falsche Population
(155)	NCT03747484	Gene-Modified Immune Cells (FH-MCVA2TCR) in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484</a>	A1: Falsche Population



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(156)	NCT03750071	VXM01 Plus Avelumab Combination Study in Progressive Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03750071">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03750071</a>	A1: Falsche Population
(157)	NCT03770455	Avelumab Plus 2nd-generation ADT in African American Subjects With mCRPC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770455</a>	A1: Falsche Population
(158)	NCT03774901	Maintenance Avelumab Immunotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Penile Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774901</a>	A1: Falsche Population
(159)	NCT03783936	Trial of mFOLFOX6 + Trastuzumab + Avelumab in Gastric and Esophageal Adenocarcinomas. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783936</a>	A1: Falsche Population
(160)	NCT03794596	A Proof of Concept, Window Trial of the Immunological Effects of AveLumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03794596">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03794596</a>	A1: Falsche Population
(161)	NCT03800953	The Ave-CRT Study for Newly Diagnosed Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03800953">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03800953</a>	A1: Falsche Population
(162)	NCT03812796	Epigenetic Modulation of the immunE Response in GastrointEstinal Cancers (EMERGE). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812796">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812796</a>	A1: Falsche Population
(163)	NCT03815643	Avelumab Program Rollover Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815643">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815643</a>	A5: Falscher Studientyp
(164)	NCT03826589	Avelumab With Axitinib in Persistent or Recurrent Cervical Cancer After Platinum-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03826589">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03826589</a>	A1: Falsche Population
(165)	NCT03827044	Avelumab Plus 5-FU Based Chemotherapy as Adjuvant Treatment for Stage 3 MSI-High or POLE Mutant Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827044</a>	A1: Falsche Population
(166)	NCT03844763	Targeting the Tumor Microenvironment in R/M SCCHN. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844763">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844763</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(167)	NCT03853317	QUILT-3.063: A Study of N-803, haNK and Avelumab in Patients With Merkel Cell Carcinoma That Has Progressed After Checkpoint Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03853317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03853317</a>	A2: Falsche Intervention
(168)	NCT03854799	Immunotherapy In Locally Advanced Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854799</a>	A1: Falsche Population
(169)	NCT03861403	A Dose Escalation and Expansion Study of TRX518 in Combination With Cyclophosphamide Plus Avelumab in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861403">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861403</a>	A2: Falsche Intervention
(170)	NCT03868046	Autoantibodies in Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors (AUTENTIC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868046</a>	A5: Falscher Studientyp
(171)	NCT03891238	Avelumab as Single Agent in Metastatic or Locally Advanced Urothelial Cancer in Patients Unfit for Cisplatin. The ARIES Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891238</a>	A2: Falsche Intervention
(172)	NCT03892642	Avelumab Plus Bacille Calmette-Guerin (BCG) in Patients With Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892642</a>	A5: Falscher Studientyp
(173)	NCT03893903	AMPLIFYing NEOepitope-specific VACcine Responses in Progressive Diffuse Glioma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03893903">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03893903</a>	A1: Falsche Population
(174)	NCT03905135	Interleukin-15 (IL-5) in Combination With Avelumab (Bavencio) in Relapsed/Refractory Mature T-cell Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03905135">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03905135</a>	A1: Falsche Population
(175)	NCT03910439	Avelumab in Combination With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03910439">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03910439</a>	A1: Falsche Population
(176)	NCT03915405	KHK2455 (IDO Inhibitor) Plus Avelumab in Adult Subjects With Advanced Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915405</a>	A5: Falscher Studientyp

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(177)	NCT03944252	Cetuximab + Avelumab or Avelumab Alone for Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Anal Carcinoma (SCCAC) Progressed After at Least One Line of Systemic Treatment (CARACAS). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944252">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944252</a>	A1: Falsche Population
(178)	NCT03944941	Avelumab With or Without Cetuximab in Treating Patients With Advanced Skin Squamous Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944941">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944941</a>	A1: Falsche Population
(179)	NCT03950362	Bladder PREserVation by RadioTherapy and Immunotherapy in BCG Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03950362">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03950362</a>	A5: Falscher Studientyp
(180)	NCT03964532	TALAVE: Induction Talazoparib Followed by Combination of Talazoparib and Avelumab in Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964532">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964532</a>	A1: Falsche Population
(181)	NCT03966118	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab (RAP) as Second Line Treatment in Gastro-esophageal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03966118">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03966118</a>	A1: Falsche Population
(182)	NCT03971409	Avelumab With Binimetinib, Utomilumab, or Anti-OX40 Antibody PF-04518600 in Treating Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971409">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971409</a>	A1: Falsche Population
(183)	NCT03979131	Phase II Study of Avelumab Plus Chemotherapy in the Peri-operative Treatment for Patients With Resectable Gastric Cancer (GC) or Gastroesophageal Junction Cancer (GEJC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979131">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979131</a>	A1: Falsche Population
(184)	NCT03990571	Axitinib and Avelumab in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03990571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03990571</a>	A1: Falsche Population
(185)	NCT04004442	Avelumab in Combination With AVB-S6-500 in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004442">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004442</a>	A5: Falscher Studientyp
(186)	NCT04052204	Avelumab With Bempegaldesleukin With or Without Talazoparib or Enzalutamide in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052204">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052204</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(187)	NCT04065555	Intratatumoral Microdosing of TAK-981 in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065555</a>	A1: Falsche Population
(188)	NCT04068194	Testing the Combination of New Anti-cancer Drug Nedisertib With Avelumab and Radiation Therapy for Advanced/Metastatic Solid Tumors and Hepatobiliary Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068194</a>	A2: Falsche Intervention
(189)	NCT04068831	Talazoparib and Avelumab in Participants With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068831">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068831</a>	A2: Falsche Intervention
(190)	NCT04071236	Radiation Medication (Radium-223 Dichloride) Versus Radium-223 Dichloride Plus Radiation Enhancing Medication (M3814) Versus Radium-223 Dichloride Plus M3814 Plus Avelumab (a Type of Immunotherapy) for Advanced Prostate Cancer Not Responsive to Hormonal Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071236</a>	A1: Falsche Population
<b>EU-CTR</b>			
(191)	2014-000445-79	A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of MSB0010718C in subjects with Merkel cell carcinoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000445-79">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000445-79</a>	A1: Falsche Population
(192)	2014-005060-15	A Phase III open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus docetaxel in subjects with non-small cell lung cancer that has progressed after a platinum-containing doublet. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005060-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005060-15</a>	A1: Falsche Population
(193)	2015-001537-24	A Phase III, open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus platinum based doublet as a first line treatment of recurrent or Stage IV PD L1+ non small cell lung cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001537-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001537-24</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(194)	2015-001879-43	A Phase 1b/2, Open-Label, Dose-Finding Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with Either Crizotinib or PF-06463922 in Pa [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001879-43">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001879-43</a>	A1: Falsche Population
(195)	2015-002552-27	A PHASE 1B/2 OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE SAFETY, CLINICAL ACTIVITY, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF AVELUMAB* (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH OTHER CANCER IMMUNOTHERAPIES IN PATIENTS WI [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002552-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002552-27</a>	A1: Falsche Population
(196)	2015-003091-77	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study of Avelumab (MSB0010718C) Alone or in Combination with Pegylated Liposomal Doxorubicin versus Pegylated Liposomal Doxorubicin Alone to In Patien [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003091-77">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003091-77</a>	A1: Falsche Population
(197)	2015-003239-36	A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with and/or Following Chemotherapy in Patients with Previously Unt [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003239-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003239-36</a>	A1: Falsche Population
(198)	2015-003262-86	A PHASE 3, MULTICENTER, MULTINATIONAL, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-ARM STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) PLUS BEST SUPPORTIVE CARE VERSUS BEST SUPPORTIVE CARE ALONE AS A MAINTENANCE TREATMENT [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003262-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003262-86</a>	A3: Falsche Vergleichstherapie

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(199)	2015-003300-23	A Phase III open-label, multicenter trial of maintenance therapy with avelumab (MSB0010718C) versus continuation of first-line chemotherapy in subjects with unresectable, locally advanced or metas [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003300-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003300-23</a>	A1: Falsche Population
(200)	2015-003301-42	A Phase III open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) as a third-line treatment of unresectable, recurrent, or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003301-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003301-42</a>	A1: Falsche Population
(201)	2016-000189-45	Adjuvant treatment for high-risk triple negative breast cancer patients with the anti-pd-11 antibody Avelumab: A phase III randomized trial. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000189-45">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000189-45</a>	A1: Falsche Population
(202)	2016-001456-21	A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PHASE 3 STUDY OF AVELUMAB IN COMBINATION WITH STANDARD OF CARE CHEMORADIOTHERAPY (CISPLATIN PLUS DEFINITIVE RADIATION THERAPY) VERSUS STANDARD OF CARE CHEMORADIOTHERAPY IN [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001456-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001456-21</a>	A1: Falsche Population
(203)	2016-002322-37	TROPHIMMUN, a phase II trial of avelumab in chemo-resistant gestational trophoblastic neoplasias (GTN). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002322-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002322-37</a>	A1: Falsche Population
(204)	2016-002799-28	A phase Ib/II trial evaluating the combination of TG4001 and avelumab in patients with HPV-16 positive recurrent or metastatic malignancies and expansion cohort to oropharyngeal squamous cell carci [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002799-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002799-28</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(205)	2016-002904-15	PHASE 1B/PHASE 3 MULTICENTER STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION REGIMENS THAT INCLUDE AN IMMUNE AGONIST, EPIGENETIC MODULATOR, CD20 ANTAGONIST AND/OR CONVENTIONAL CHEMOTHERAPY IN PATIEN [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002904-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002904-15</a>	A1: Falsche Population
(206)	2016-003306-13	CCR 4557: Peri-operative Immuno-Chemotherapy in Operable oesophageal aNd gastrIc Cancer (ICONIC Trial). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003306-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003306-13</a>	A1: Falsche Population
(207)	2016-003838-24	A single arm Phase I-II multicenter trial with avelumab plus autologous dendritic cell vaccine in pre-treated mismatch repair-proficient (MSS) metastatic colorectal cancer patients.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003838-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003838-24</a>	A5: Falscher Studientyp
(208)	2016-004373-40	A phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab in patients with advanced, metastatic high grade neuroendocrine carcinomas NEC G3 (WHO 2010) pr [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004373-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004373-40</a>	A1: Falsche Population
(209)	2016-004383-19	A Phase III randomized trial of avelumab-cetuximab-Radiotherapy versus standards of care in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004383-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004383-19</a>	A1: Falsche Population
(210)	2016-004434-26	Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer – The phase II AVETUX-CRC trial.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004434-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004434-26</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(211)	2016-004575-49	MULTICENTER RANDOMIZED PHASE II STUDY COMPARING THE EFFECTIVENESS AND TOLERANCE OF AVELUMAB VERSUS STANDARD 2 <sup>nd</sup> LINE TREATMENT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH COLORECTAL METASTATIC CANCER WITH MICROS [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004575-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004575-49</a>	A1: Falsche Population
(212)	2016-004603-31	A pilot trial of PEGPH20 (pegylatedhyaluronidase) in combination with avelumab (anti-PD-L1 MSB0010718C) in chemotherapy resistant pancreatic cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004603-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004603-31</a>	A1: Falsche Population
(213)	2016-004632-38	Phase II study of Avelumab in multiple relapsed/refractory testicular germ cell cancer.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004632-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004632-38</a>	A1: Falsche Population
(214)	2016-004879-46	AVAIL-T: A Phase 2a trial of Avelumab, an anti-PDL1 antibody, in relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma (PTCL). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004879-46">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004879-46</a>	A1: Falsche Population
(215)	2017-000200-23	Phase II clinical trial on the combination of avelumab and axitinib for the treatment of patients with recurrent glioblastoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000200-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000200-23</a>	A1: Falsche Population
(216)	2017-000370-10	Avelumab plus fluoropyrimidine-based chemotherapy as adjuvant treatment for stage III dMMR or POLE exonuclease domain mutant colon cancer: A phase III randomised study.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000370-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000370-10</a>	A1: Falsche Population



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(217)	2017-001319-36	A Dose Escalation, Expansion Study of Vofatamab (B 701) Alone, Plus Docetaxel, or Versus Docetaxel in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cell Carcinoma who have Relapsed After, [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001319-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001319-36</a>	A2: Falsche Intervention
(218)	2017-001455-32	A proof of concept study to explore safety and efficacy of tri-therapy approach in advanced/metastatic NSCLC and retrospectively assess the ability of integrated genomics and transcriptomics to mat [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001455-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001455-32</a>	A1: Falsche Population
(219)	2017-001509-33	A PHASE 1B/2 STUDY TO EVALUATE SAFETY AND ANTI-TUMOR ACTIVITY OF AVELUMAB IN COMBINATION WITH THE POLY (ADENOSINE DIPHOSPHATE [ADP]-RIBOSE) POLYMERASE (PARP) INHIBITOR TALAZOPARIB IN PATIENTS WITH [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001509-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001509-33</a>	A2: Falsche Intervention
(220)	2017-001741-27	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE 1B/2 STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY WITH OR WITHOUT OTHER ANTI-CANCER IMMUNOTHERAPIES AS FIRST-LIN [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001741-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001741-27</a>	A5: Falscher Studientyp
(221)	2017-001770-42	A multicenter phase II non-randomised trial assessing the efficacy of Domatinostat plus avelumab in patients with previously treated advanced mismatch repair proficient oesophagogastric and colore [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001770-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001770-42</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(222)	2017-002758-35	Avelumab as neoadjuvant therapy in subjects with urothelial muscle invasive bladder cancers. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002758-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002758-35</a>	A1: Falsche Population
(223)	2017-002985-28	Open-label, Phase I/II study to evaluate pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and anticancer activity of avelumab in pediatric subjects from birth to less than 18 years of age with refractor [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002985-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002985-28</a>	A1: Falsche Population
(224)	2017-003076-31	An open-label, Phase I/II multicenter clinical trial of VXM01 in combination with avelumab in patients with progressive glioblastoma following standard treatment with or without second surgery.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003076-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003076-31</a>	A1: Falsche Population
(225)	2017-003592-64	A randomised phase II study evaluating the safety and anti-tumour activity of the combination of avelumab and cetuximab relative to avelumab monotherapy in recurrent/metastatic head and neck squamo [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003592-64">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003592-64</a>	A1: Falsche Population
(226)	2017-003947-39	A Phase II open-label multicenter exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challenge as second or further line in patients with advanced non - small cell lung cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39</a>	A1: Falsche Population
(227)	2017-004260-36	Phase II multicentre, randomized, open-label study to evaluate the safety and efficacy of avelumab with gemcitabine/carboplatin versus gemcitabine/carboplatin alone in patients with unresectable or [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004260-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004260-36</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(228)	2017-004345-24	A PHASE 2, OPEN LABEL STUDY TO EVALUATE SAFETY AND CLINICAL ACTIVITY OF AVELUMAB (BAVENCIO) IN COMBINATION WITH AXITINIB (INLYTA) IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC PREVIOUSLY TREATED NON-SMAL [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004345-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004345-24</a>	A1: Falsche Population
(229)	2017-004456-30	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTER, PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF AVELUMAB IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY MAINTENANCE THERAPY OF AVELUMAB IN COMBINATION WITH [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004456-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004456-30</a>	A1: Falsche Population
(230)	2017-004784-12	Phased Avelumab combined with chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced small-cell lung cancer (SCLC). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004784-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004784-12</a>	A1: Falsche Population
(231)	2018-000124-34	A Phase 1b/2, study to evaluate safety and clinical activity of avelumab in combination with binimetinib with or without talazoparib in patients with locally advanced or metastatic RAS-Mutant Solid [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000124-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000124-34</a>	A2: Falsche Intervention
(232)	2018-000345-39	A Phase 2 Study to Evaluate Safety and Anti-tumor Activity of Avelumab in Combination with Talazoparib In Patients with BRCA or ATM Mutant Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000345-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000345-39</a>	A2: Falsche Intervention
(233)	2018-000843-14	A phase II multicenter, open-label, single arm trial of avelumab in combination with pegylated liposomal doxorubicin in recurrent/metastatic endometrial cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000843-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000843-14</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(234)	2018-001096-20	Avelumab combined with cetuximab and irinotecan for treatment refractory metastatic colorectal microsatellite stable cancer – A proof of concept, open label non-randomized Phase IIa study.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001096-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001096-20</a>	A1: Falsche Population
(235)	2018-001529-24	A Phase IIa, single-arm, multi center study to investigate the clinical activity and safety of avelumab in combination with cetuximab plus gemcitabine and cisplatin in participants with advanced sq [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001529-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001529-24</a>	A5: Falscher Studientyp
(236)	2018-001534-17	A Phase II, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of M6620 in Combination with Avelumab and Carboplatin in Comparison to Standard of Care [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001534-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001534-17</a>	A1: Falsche Population
(237)	2018-001708-12	A single arm phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab in combination with cetuximab in subjects with unresectable stage III or stage IV cu [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001708-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001708-12</a>	A5: Falscher Studientyp
(238)	2018-001994-25	TACTI-002 (Two ACTive Immunotherapeutics): A multicenter, open label, Phase II study in patients with previously untreated unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), or recurren [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001994-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001994-25</a>	A1: Falsche Population
(239)	2018-002010-12	Avelumab added to FOLFIRI plus Cetuximab followed by Avelumab maintenance in patients with previously untreated RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer - The phase II FIRE-6-Avelumab study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002010-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002010-12</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(240)	2018-002227-42	Avelumab in the frontline treatment of advanced classical Hodgkin lymphoma - a window study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002227-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002227-42</a>	A1: Falsche Population
(241)	2018-002938-20	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab as second line treatment in gastro-esophageal adenocarcinoma: a phase II trial of the AIO. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002938-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002938-20</a>	A1: Falsche Population
(242)	2018-003711-21	An Open-Label, Multicenter Follow-up Study to Collect Long-term Data on Participants from Multiple Avelumab (MSB0010718C) Clinical Studies. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003711-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003711-21</a>	A5: Falscher Studientyp
(243)	2018-004121-80	A proof of concept, window trial of the IMmunological effects of AveLumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004121-80">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004121-80</a>	A1: Falsche Population
(244)	2019-000782-21	Phase II Study of Avelumab plus chemotherapy in the peri-operative treatment for patients with resectable Gastric cancer (GC) or Gastroesophageal Junction cancer (GEJC) – MONEO Study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000782-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000782-21</a>	A1: Falsche Population
<b>ICTRP</b>			
(245)	ACTRN12618000053224	Early phase II study of Azacitidine and Carboplatin priming for Avelumab in patients with advanced melanoma who are resistant to immunotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000053224">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000053224</a>	A1: Falsche Population
(246)	ACTRN12618000954224	A phase II study of Avelumab + stereotactic ablative body radiosurgery (SABR) for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000954224">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000954224</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(247)	ACTRN12619000288123	Neoadjuvant Immune-Chemo-Radiotherapy in operable oEsophageal and gastro-oesophageal junction cancers with Carboplatin Paclitaxel Radiotherapy and Avelumab - a Trial assessing feasibility and preliminary Efficacy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000288123">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000288123</a>	A1: Falsche Population
(248)	DRKS00006100	A Phase I, Open-label, Multiple-ascending Dose Trial to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological and Clinical Activity of MSB0010718C in Subjects With Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors and Expansion to Selected Indications. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006100">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006100</a>	A5: Falscher Studientyp
(249)	DRKS00017255	A single arm phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab in combination with cetuximab in subjects with unresectable stage III or stage IV cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00017255">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00017255</a>	A5: Falscher Studientyp
(250)	EUCTR2016-002322-37-FR	TROPHIMMUN, a phase II trial of avelumab in chemo-resistant gestational trophoblastic neoplasias (GTN). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002322-37-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002322-37-FR</a>	A1: Falsche Population
(251)	EUCTR2016-004373-40-DE	A study to investigate the clinical activity and safety of avelumab in patients with neuroendocrine carcinomas. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004373-40-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004373-40-DE</a>	A1: Falsche Population
(252)	EUCTR2016-004434-26-DE	Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004434-26-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004434-26-DE</a>	A1: Falsche Population
(253)	EUCTR2016-004575-49-FR	A multicenter randomized phase 2 study to compare the efficacy and safety of avelumab versus standard second line treatment, in patients with metastatic colorectal cancer (MMR) after first line treatment progression. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004575-49-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004575-49-FR</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(254)	EUCTR2016-004603-31-ES	A study using two medications, PEGPH20 (pegylated hyaluronidase) and avelumab (anti-PD-L1 MSB0010718C), taken at the same time in patients with chemotherapy resistant pancreatic cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004603-31-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004603-31-ES</a>	A1: Falsche Population
(255)	EUCTR2017-000200-23-BE	Phase II clinical trial on the combination of avelumab and axitinib for the treatment of patients with recurrent glioblastoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000200-23-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000200-23-BE</a>	A1: Falsche Population
(256)	EUCTR2017-000370-10-GB	The benefit of adding drugs that stimulate the immune system to attack cancer to the standard treatment of colon cancer that has been removed surgically. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000370-10-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000370-10-GB</a>	A1: Falsche Population
(257)	EUCTR2017-002758-35-BE	Avelumab as neoadjuvant therapy in subjects with urothelial muscle invasive bladder cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002758-35-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002758-35-BE</a>	A1: Falsche Population
(258)	EUCTR2017-003076-31-DE	An early phase clinical study of VXM01 in combination with avelumab in patients with brain cancer following standard treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003076-31-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003076-31-DE</a>	A1: Falsche Population
(259)	EUCTR2017-004456-30-SK	STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF AVELUMAB IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY MAINTENANCE THERAPY OF AVELUMAB IN COMBINATION WITH TALAZOPARIB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED OVARIAN CANCER. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004456-30-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004456-30-SK</a>	A1: Falsche Population
(260)	EUCTR2017-004784-12-GR	Immunotherapy in combination with chemotherapy in small-cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004784-12-GR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004784-12-GR</a>	A1: Falsche Population
(261)	EUCTR2018-000843-14-ES	A phase II clinical trial of avelumab in combination with pegylated liposomal doxorubicin in recurrent/metastatic endometrial cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000843-14-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000843-14-ES</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(262)	EUCTR2018-001096-20-BE	Treatments for refractory metastatic colorectal stable cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001096-20-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001096-20-BE</a>	A1: Falsche Population
(263)	EUCTR2018-001529-24-ES	Phase IIa Study of avelumab and cetuximab plus gemcitabine and cisplatin in participants with squamous NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001529-24-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001529-24-ES</a>	A5: Falscher Studientyp
(264)	EUCTR2018-001529-24-HU	Phase IIa Study of avelumab and cetuximab plus gemcitabine and cisplatin in participants with squamous NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001529-24-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001529-24-HU</a>	A5: Falscher Studientyp
(265)	EUCTR2018-001534-17-BE	M6620 in Combination with Avelumab and Carboplatin versus standard chemotherapy in Subjects with PARPi-resistant Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001534-17-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001534-17-BE</a>	A1: Falsche Population
(266)	EUCTR2018-001708-12-DE	A study to test activity and safety of treatment with avelumab in combination with cetuximab in patients suffering from non-operable squamous cell skin cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001708-12-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001708-12-DE</a>	A5: Falscher Studientyp
(267)	JPRN-JapicCTI-152997	A Phase I Trial to Investigate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, Biological and Clinical Activity of Avelumab (MSB0010718C) in Japanese Subjects With Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors, With Expansion Part in Asian Subjects With Gastric Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152997">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152997</a>	A2: Falsche Intervention
(268)	JPRN-JapicCTI-194567	A PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF AVELUMAB IN COMBINATION WITH TALAZOPARIB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED OVARIAN CANCER (B9991030). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194567">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194567</a>	A1: Falsche Population



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(269)	KCT0003206	A phase II study of avelumab in relapsed or refractory stage III/IV extranodal natural killer/T-cell lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003206">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003206</a>	A1: Falsche Population
(270)	KCT0003308	Phase II trial of avelumab and gemcitabine in advanced leiomyosarcoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003308">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003308</a>	A1: Falsche Population
(271)	KCT0003334	Phase II trial, multicenter, first line Paclitaxel-Avelumab Treatment for inoperable Angiosarcoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003334">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003334</a>	A1: Falsche Population
(272)	KCT0003561	Avelumab for DNA Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003561">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003561</a>	A1: Falsche Population
(273)	KCT0003655	Phase II study of avelumab in metastatic gastroenteropancreatic (GEP) neuroendocrine carcinoma (NEC, WHO grade 3) as second-line treatment after failing to etoposide+cisplatin: integration of genomic analysis to identify predictive molecular subtypes. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003655">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003655</a>	A1: Falsche Population
(274)	LBCTR2018120174	Short-Course Radiation Followed by mFOLFOX-6 Plus COMPOUND 2055269 for Locally-Advanced Rectal Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2018120174">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2018120174</a>	A1: Falsche Population
(275)	NCT01772004	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772004">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772004</a>	A2: Falsche Intervention
(276)	NCT01943461	Avelumab in Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors (JAVELIN Solid Tumor JPN). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01943461">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01943461</a>	A5: Falscher Studientyp
(277)	NCT02155647	Avelumab in Subjects With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155647">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155647</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(278)	NCT02222922	A Study Of PF-06647020 For Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02222922">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02222922</a>	A2: Falsche Intervention
(279)	NCT02349633	Study For Patients With NSCLC EGFR Mutations (Del 19 or L858R +/- T790M). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02349633">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02349633</a>	A1: Falsche Population
(280)	NCT02395172	Avelumab in Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 200). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02395172">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02395172</a>	A1: Falsche Population
(281)	NCT02493751	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 100). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493751">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493751</a>	A5: Falscher Studientyp
(282)	NCT02554812	A Study Of Avelumab In Combination With Other Cancer Immunotherapies In Advanced Malignancies (JAVELIN Medley). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02554812">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02554812</a>	A2: Falsche Intervention
(283)	NCT02576574	Avelumab in First-line Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576574">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576574</a>	A1: Falsche Population
(284)	NCT02580058	A Study Of Avelumab Alone Or In Combination With Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Pegylated Liposomal Doxorubicin Alone In Patients With Platinum Resistant/Refractory Ovarian Cancer (JAVELIN Ovarian 200). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02580058">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02580058</a>	A1: Falsche Population
(285)	NCT02584634	Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Avelumab In Combination With Either Crizotinib Or PF-06463922 In Patients With NSCLC. (Javelin Lung 101). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584634">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584634</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(286)	NCT02584829	Localized Radiation Therapy or Recombinant Interferon Beta and Avelumab With or Without Cellular Adoptive Immunotherapy in Treating Patients With Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584829">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584829</a>	A1: Falsche Population
(287)	NCT02603419	Avelumab In Patients With Previously Treated Advanced Stage Classical Hodgkin's Lymphoma (JAVELIN HODGKINS). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603419">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603419</a>	A1: Falsche Population
(288)	NCT02603432	A Study Of Avelumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer (JAVELIN Bladder 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603432">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603432</a>	A2: Falsche Intervention
(289)	NCT02625610	Avelumab in First-Line Maintenance Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625610">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625610</a>	A1: Falsche Population
(290)	NCT02625623	Avelumab in Third-Line Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 300). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625623">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625623</a>	A1: Falsche Population
(291)	NCT02718417	Avelumab in Previously Untreated Patients With Epithelial Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02718417">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02718417</a>	A1: Falsche Population
(292)	NCT02767063	Therapies in Combination or Sequentially With Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia Patients in CCR (ACTIW). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02767063">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02767063</a>	A1: Falsche Population
(293)	NCT02859454	Avelumab for People With Recurrent Respiratory Papillomatosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02859454">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02859454</a>	A1: Falsche Population
(294)	NCT02875613	Avelumab for Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02875613">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02875613</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(295)	NCT02912572	Avelumab in Patients With MSS, MSI-H and POLE-mutated Recurrent or Persistent Endometrial Cancer and of Avelumab/Talazoparib in Patients With MSS Recurrent or Persistent Endometrial Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02912572">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02912572</a>	A1: Falsche Population
(296)	NCT02915523	Phase 1b/2 Study of Avelumab With or Without Entinostat in Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02915523">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02915523</a>	A1: Falsche Population
(297)	NCT02923466	Administration of VSV-IFN $\beta$ -NIS Monotherapy and in Combination With Avelumab in Patients With Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02923466">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02923466</a>	A2: Falsche Intervention
(298)	NCT02926196	Adjuvant Treatment for High-risk Triple Negative Breast Cancer Patients With the Anti-PD-1 Antibody Avelumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926196">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926196</a>	A1: Falsche Population
(299)	NCT02938273	Bioimmunoradiotherapy (Cetuximab/RT/Avelumab). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02938273">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02938273</a>	A1: Falsche Population
(300)	NCT02943317	Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Clinical Activity of Defactinib in Combination With Avelumab in Epithelial Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02943317">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02943317</a>	A1: Falsche Population
(301)	NCT02951156	Avelumab In Combination Regimens That Include An Immune Agonist, Epigenetic Modulator, CD20 Antagonist and/or Conventional Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951156">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951156</a>	A1: Falsche Population
(302)	NCT02952586	Study To Compare Avelumab In Combination With Standard of Care Chemoradiotherapy (SoC CRT) Versus SoC CRT for Definitive Treatment In Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma Of The Head And Neck (JAVELIN HEAD AND NECK 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952586">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952586</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(303)	NCT02953561	Avelumab and Azacitidine in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02953561">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02953561</a>	A1: Falsche Population
(304)	NCT02968940	Avelumab With Hypofractionated Radiation Therapy in Adults With Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02968940">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02968940</a>	A1: Falsche Population
(305)	NCT02994953	A Phase Ib Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics (PK) of Avelumab in Combination With M9241(NHS-IL12) (JAVELIN IL-12). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02994953">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02994953</a>	A2: Falsche Intervention
(306)	NCT02999087	Randomized Trial of Avelumab-cetuximab-radiotherapy Versus SOC in LA SCCHN (REACH). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02999087">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02999087</a>	A1: Falsche Population
(307)	NCT03000179	Safety and Efficacy of Avelumab in Small Intestinal Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03000179">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03000179</a>	A1: Falsche Population
(308)	NCT03006848	A Phase II Trial of Avelumab in Patients With Recurrent or Progressive Osteosarcoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03006848">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03006848</a>	A1: Falsche Population
(309)	NCT03035630	Sunitinib Followed by Avelumab or the Reverse for Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035630">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035630</a>	A2: Falsche Intervention
(310)	NCT03046953	Avelumab in Relapsed and Refractory Peripheral T-cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03046953">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03046953</a>	A1: Falsche Population
(311)	NCT03047473	Avelumab in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03047473">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03047473</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(312)	NCT03050554	Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Combined With Avelumab (Anti-PD-L1) for Management of Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050554">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050554</a>	A1: Falsche Population
(313)	NCT03050814	Standard of Care Alone or in Combination With Ad-CEA Vaccine and Avelumab in People With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer QUILT-2.004. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050814">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050814</a>	A1: Falsche Population
(314)	NCT03074318	Avelumab and Trabectedin in Treating Patients With Liposarcoma or Leiomyosarcoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03074318">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03074318</a>	A1: Falsche Population
(315)	NCT03076554	A Pilot Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of Avelumab (MSB0010718C) in Thymoma and Thymic Carcinoma After Progression on Platinum-Based Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03076554">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03076554</a>	A1: Falsche Population
(316)	NCT03089658	Expanded Access to Avelumab for Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089658">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089658</a>	A1: Falsche Population
(317)	NCT03135769	Avelumab in Chemo-resistant Gestational Trophoblastic Neoplasias. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03135769">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03135769</a>	A1: Falsche Population
(318)	NCT03136406	QUILT-3.039: NANT Pancreatic Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03136406">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03136406</a>	A1: Falsche Population
(319)	NCT03147287	Palbociclib After CDK and Endocrine Therapy (PACE). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147287">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147287</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(320)	NCT03147404	Phase II Study of Avelumab in Metastatic Gastropancreatic (GEP) Neuroendocrine Carcinoma (NEC, WHO Grade 3) as Second-line Treatment After Failing to Etoposide+Cisplatin: Integration of Genomic Analysis to Identify Predictive Molecular Subtypes. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147404">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147404</a>	A5: Falscher Studientyp
(321)	NCT03150706	Avelumab for MSI-H or POLE Mutated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150706">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150706</a>	A1: Falsche Population
(322)	NCT03152565	Avelumab Plus Autologous Dendritic Cell Vaccine in Pre-treated Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03152565">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03152565</a>	A1: Falsche Population
(323)	NCT03158883	UCDCC#270: Avelumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Non-responding and Progressing NSCLC Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158883">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158883</a>	A1: Falsche Population
(324)	NCT03167164	QUILT-3.045: NANT Merkel Cell Carcinoma (MCC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With MCC Who Have Progressed on or After PD-L1 Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167164">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167164</a>	A1: Falsche Population
(325)	NCT03167177	QUILT-3.046: NANT Melanoma Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Melanoma Who Have Progressed On or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167177">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167177</a>	A1: Falsche Population
(326)	NCT03169738	QUILT-3.044: NANT Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With NSCLC Who Have Progressed After Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169738">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169738</a>	A1: Falsche Population
(327)	NCT03169764	QUILT-3.047: NANT Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With HNSCC Who Have Progressed on or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169764">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169764</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(328)	NCT03169777	QUILT-3.050: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic CRC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169777">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169777</a>	A1: Falsche Population
(329)	NCT03169790	QUILT-3.052: NANT Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Relapsed CD20-positive NHL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169790">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169790</a>	A1: Falsche Population
(330)	NCT03174405	Avelumab and Cetuximab in Combination With FOLFOX in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer - The Phase II AVETUX-CRC Trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03174405">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03174405</a>	A1: Falsche Population
(331)	NCT03175666	QUILT-3.049: NANT Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With TNBC Who Have Progressed on or After Anthracycline-based Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03175666">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03175666</a>	A1: Falsche Population
(332)	NCT03179410	PD-L1 Inhibition as Checkpoint Immunotherapy for NeuroEndocrine Phenotype Prostate Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179410">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179410</a>	A1: Falsche Population
(333)	NCT03186326	Standard Chemotherapy vs Immunotherapie in 2nd Line Treatment of MSI Colorectal Metastatic Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03186326">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03186326</a>	A1: Falsche Population
(334)	NCT03197571	QUILT-3.048: NANT Urothelial Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Urothelial Cancer Who Have Progressed on or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197571">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197571</a>	A1: Falsche Population
(335)	NCT03197584	QUILT-3.051: NANT Ovarian Cancer Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Epithelial Ovarian Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care (SoC) Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197584">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197584</a>	A1: Falsche Population



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(336)	NCT03200587	Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200587">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200587</a>	A2: Falsche Intervention
(337)	NCT03217747	Avelumab, Utomilumab, Anti-OX40 Antibody PF-04518600, and Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217747">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217747</a>	A2: Falsche Intervention
(338)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of ALT-803 in Combination With PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitor in Patients With Advanced Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667</a>	A5: Falscher Studientyp
(339)	NCT03244176	Feasibility Study of Induction and Maintenance Avelumab Plus R-CHOP in Patients With Diffuse DLBCL: The AvR-CHOP Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03244176">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03244176</a>	A1: Falsche Population
(340)	NCT03252938	Feasibility and Safety of IMP321 for Advanced Stage Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03252938">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03252938</a>	A5: Falscher Studientyp
(341)	NCT03258398	A Study to Evaluate eFT508 Alone and in Combination With Avelumab in Subjects With MSS Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03258398">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03258398</a>	A1: Falsche Population
(342)	NCT03260023	Phase Ib/II of TG4001 and Avelumab in HPV16 Positive R/M Cancers Including Oropharyngeal SCCHN. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260023">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260023</a>	A1: Falsche Population
(343)	NCT03267836	Neoadjuvant Avelumab and Hypofractionated Proton Radiation Therapy Followed by Surgery for Recurrent Radiation-refractory Meningioma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03267836">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03267836</a>	A1: Falsche Population
(344)	NCT03268057	VX15/2503 in Combination With Avelumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03268057">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03268057</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(345)	NCT03270176	A Dose-Finding Study of the Second Mitochondrial Activator of Caspases (SMAC) Mimetic Debio 1143 When Given in Combination With Avelumab to Participants With Advanced Solid Malignancies and to Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Platinum-Based Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03270176">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03270176</a>	A2: Falsche Intervention
(346)	NCT03271372	Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03271372">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03271372</a>	A1: Falsche Population
(347)	NCT03278379	Avelumab in G2-3 NET. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278379">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278379</a>	A5: Falscher Studientyp
(348)	NCT03278405	Avelumab in G3 NEC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278405">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278405</a>	A5: Falscher Studientyp
(349)	NCT03288350	mDCF + Avelumab in Resectable Esophago-gastric Adenocarcinoma (EGA). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03288350">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03288350</a>	A1: Falsche Population
(350)	NCT03289533	A Study Of Avelumab In Combination With Axitinib In Advanced HCC (VEGF Liver 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03289533">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03289533</a>	A1: Falsche Population
(351)	NCT03291314	Clinical Trial on the Combination of Avelumab and Axitinib for the Treatment of Patients With Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03291314">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03291314</a>	A1: Falsche Population
(352)	NCT03299660	Avelumab With Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03299660">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03299660</a>	A1: Falsche Population
(353)	NCT03312114	Anti—PD-L1 and SAbR for Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03312114">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03312114</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(354)	NCT03317496	Safety And Efficacy Study Of Avelumab Plus Chemotherapy With Or Without Other Anti-Cancer Immunotherapy Agents In Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03317496">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03317496</a>	A2: Falsche Intervention
(355)	NCT03324282	First-line Gemcitabine/Cisplatin +/- Avelumab in Locally Advanced or Metastatic Bladder Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03324282">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03324282</a>	A2: Falsche Intervention
(356)	NCT03329248	QUILT-3.060: NANT Pancreatic Cancer Vaccine: Molecularly Informed Integrated Immunotherapy in Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329248">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329248</a>	A1: Falsche Population
(357)	NCT03330405	Javelin Parp Medley: Avelumab Plus Talazoparib In Locally Advanced Or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03330405">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03330405</a>	A2: Falsche Intervention
(358)	NCT03341806	Avelumab With Laser Interstitial Therapy for Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03341806">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03341806</a>	A1: Falsche Population
(359)	NCT03341845	Neoadjuvant AXITINIB and AVELUMAB for Patients With Localized Clear-cell RCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03341845">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03341845</a>	A1: Falsche Population
(360)	NCT03344172	Pre-Operative Trial (PGHA vs. PGH) for Resectable Pancreatic Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03344172">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03344172</a>	A1: Falsche Population
(361)	NCT03352934	Avelumab Treatment in Patients With Neuroendocrine Carcinomas (NEC G3) Progressive After Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03352934">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03352934</a>	A5: Falscher Studientyp
(362)	NCT03357757	Avelumab With Valproic Acid in Virus-associated Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03357757">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03357757</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(363)	NCT03386929	Survival Prolongation by Rationale Innovative Genomics. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03386929">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03386929</a>	A1: Falsche Population
(364)	NCT03387085	QUILT-3.067: NANT Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine: Molecularly Informed Integrated Immunotherapy in Subjects With TNBC Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387085">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387085</a>	A1: Falsche Population
(365)	NCT03387098	QUILT-3.070: Pancreatic Cancer Vaccine: Subjects With Pancreatic Cancer Who Have Progressed on or After Standard-of-care Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387098">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387098</a>	A1: Falsche Population
(366)	NCT03387111	QUILT-3.090: NANT Squamous Cell Carcinoma (SCC) Vaccine: Subjects With SCC Who Have Progressed. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387111">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387111</a>	A1: Falsche Population
(367)	NCT03389126	Phase II Study of Avelumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma After Prior Sorafenib Treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03389126">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03389126</a>	A1: Falsche Population
(368)	NCT03390296	OX40, Venetoclax, Avelumab, Glasdegib, Gemtuzumab Ozogamicin, and Azacitidine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390296">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390296</a>	A1: Falsche Population
(369)	NCT03390595	Avelumab Plus Carboplatin-gemcitabine in Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390595">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390595</a>	A2: Falsche Intervention
(370)	NCT03391479	A Study of Avelumab in Penile Cancer Who Are Unfit for or Have Progressed After Platinum-Based Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03391479">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03391479</a>	A1: Falsche Population
(371)	NCT03395873	Avelumab With Decitabine as First Line for AML Treatment of Patients With AML, Who Are Unfit for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395873">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395873</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(372)	NCT03399552	Stereotactic Body Radiation Therapy and Avelumab Immunotherapy for Treatment of Malignant Mesothelioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03399552">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03399552</a>	A1: Falsche Population
(373)	NCT03403777	Avelumab in Refractory Testicular Germ Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03403777">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03403777</a>	A1: Falsche Population
(374)	NCT03409458	A Dose Escalation and Confirmation Study of PT-112 in Advanced Solid Tumors in Combination With Avelumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03409458">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03409458</a>	A2: Falsche Intervention
(375)	NCT03414658	The AVIATOR Study: Trastuzumab and Vinorelbine With Avelumab OR Avelumab & Utomilumab in Advanced HER2+ Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03414658">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03414658</a>	A1: Falsche Population
(376)	NCT03439501	Avelumab in Relapsed or Refractory Stage III/IV Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma[AVENT STUDY]. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03439501">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03439501</a>	A1: Falsche Population
(377)	NCT03440567	Avelumab, Utomilumab, Rituximab, Ibrutinib, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03440567">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03440567</a>	A1: Falsche Population
(378)	NCT03451825	Phase I/II Study of Avelumab in Pediatric Cancer Subjects. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03451825">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03451825</a>	A1: Falsche Population
(379)	NCT03472560	A Study of Avelumab in Combination With Axitinib In Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) or Urothelial Cancer (Javelin Medley VEGF). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472560">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472560</a>	A5: Falscher Studientyp
(380)	NCT03475953	A Phase I/II Study of Regorafenib Plus Avelumab in Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475953">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475953</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(381)	NCT03481920	A Trial of PEGPH20 in Combination With Avelumab in Chemotherapy Resistant Pancreatic Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03481920">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03481920</a>	A1: Falsche Population
(382)	NCT03483883	Avelumab/Gemcitabine in Sarcomatoid RCC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03483883">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03483883</a>	A2: Falsche Intervention
(383)	NCT03490292	Avelumab With Chemoradiation for Stage II/III Resectable Esophageal and Gastroesophageal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03490292">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03490292</a>	A1: Falsche Population
(384)	NCT03491345	K-Basket, Avelumab, Biomarker-driven, Advanced Solid Tumor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03491345">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03491345</a>	A5: Falscher Studientyp
(385)	NCT03494322	EACH: Evaluating Avelumab in Combination With Cetuximab in Head and Neck Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03494322">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03494322</a>	A1: Falsche Population
(386)	NCT03498196	A Window of Opportunity Trial: Avelumab in Non-metastatic Muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498196">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498196</a>	A1: Falsche Population
(387)	NCT03498378	Avelumab, Cetuximab, and Palbociclib in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498378">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498378</a>	A1: Falsche Population
(388)	NCT03502681	A Study Combining Eribulin Mesylate With Avelumab in Cisplatin Ineligible Metastatic Urothelial Cell Cancer Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502681">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502681</a>	A2: Falsche Intervention
(389)	NCT03503786	Carboplatin, Paclitaxel With or Without Avelumab in Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03503786">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03503786</a>	A1: Falsche Population
(390)	NCT03512834	Paclitaxel-Avelumab for Angiosarcoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512834">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512834</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(391)	NCT03514719	PD-L1 Imaging in Non Small Cell Lung Cancer <sup>4</sup> (PINNACLE). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514719">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514719</a>	A1: Falsche Population
(392)	NCT03523390	Phase I/Ib Multiple Ascending Dose Study in China. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523390">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523390</a>	A5: Falscher Studientyp
(393)	NCT03532295	Epacadostat in Combination With Radiation Therapy and Avelumab in Patients With Recurrent Gliomas. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03532295">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03532295</a>	A1: Falsche Population
(394)	NCT03536780	Avelumab in Combination With Gemcitabine in Advanced Leiomyosarcoma as a Second-line Treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03536780">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03536780</a>	A1: Falsche Population
(395)	NCT03554109	QUILT-3.057: NANT Neoadjuvant Triple- Negative Breast Cancer (TNBC) Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03554109">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03554109</a>	A1: Falsche Population
(396)	NCT03558139	A Trial of Hu5F9-G4 With Avelumab in Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03558139">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03558139</a>	A1: Falsche Population
(397)	NCT03563144	QUILT-3.088: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563144">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563144</a>	A1: Falsche Population
(398)	NCT03563157	QUILT 3.071: NANT Colorectal Cancer (CRC) Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563157">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563157</a>	A1: Falsche Population
(399)	NCT03563170	QUILT-3.072: NANT Hepatocellular Carcinoma (HCC) Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563170">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563170</a>	A1: Falsche Population
(400)	NCT03565991	Javelin BRCA/ATM: Avelumab Plus Talazoparib in Patients With BRCA or ATM Mutant Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03565991">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03565991</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(401)	NCT03568097	Immunotherapy in Combination With Chemotherapy in Small-cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03568097">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03568097</a>	A1: Falsche Population
(402)	NCT03573648	Neoadjuvant Tamoxifen, Palbociclib, Avelumab in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03573648">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03573648</a>	A1: Falsche Population
(403)	NCT03574649	QUILT-2.024: Phase 2 Neoadjuvant, Consolidation, and Adjuvant Combination NANT Immunotherapy Versus Standard of Care in Subjects With Resectable Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03574649">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03574649</a>	A1: Falsche Population
(404)	NCT03575013	A Combination of Avelumab and Taxane (AVETAX) for Urothelial Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03575013">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03575013</a>	A2: Falsche Intervention
(405)	NCT03586869	QUILT-3.080: NANT Pancreatic Cancer Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03586869">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03586869</a>	A1: Falsche Population
(406)	NCT03608046	Avelumab Combined With Cetuximab and Irinotecan for Treatment Refractory Metastatic Colorectal Microsatellite Stable Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03608046">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03608046</a>	A1: Falsche Population
(407)	NCT03617666	Avelumab in the Frontline Treatment of Advanced Classical Hodgkin Lymphoma - a Window Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03617666">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03617666</a>	A1: Falsche Population
(408)	NCT03617913	Avelumab in Combination With Fluorouracil and Mitomycin or Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Participants With Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03617913">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03617913</a>	A2: Falsche Intervention
(409)	NCT03636503	RITUXIMAB + IMMUNOTHERAPY IN FOLLICULAR LYMPHOMA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03636503">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03636503</a>	A1: Falsche Population



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(410)	NCT03637491	A Study of Avelumab, Binimetinib and Talazoparib in Patients With Locally Advanced or Metastatic RAS-mutant Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637491">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637491</a>	A2: Falsche Intervention
(411)	NCT03642132	Avelumab and Talazoparib in Untreated Advanced Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN PARP 100). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642132">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642132</a>	A1: Falsche Population
(412)	NCT03647423	QUILT-3.091 NANT Chordoma Vaccine vs Radiation in Subjects With Unresectable Chordoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647423">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647423</a>	A1: Falsche Population
(413)	NCT03674424	Avelumab as Neoadjuvant Therapy in Subjects With Urothelial Muscle Invasive Bladder Cancers (AURA Trial). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03674424">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03674424</a>	A1: Falsche Population
(414)	NCT03699384	Safety and Clinical Activity Study of Combination Azacitidine and Avelumab in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and Minimal Residual Disease (MRD). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03699384">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03699384</a>	A1: Falsche Population
(415)	NCT03704467	Phase Ib/II Study of Carboplatin + M6620 + Avelumab in PARPi-resistant Ovarian Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03704467">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03704467</a>	A1: Falsche Population
(416)	NCT03707808	Intratumoral Injection of Autologous CD1c (BDCA-1)+ myDC, Avelumab, and Ipilimumab Plus Systemic Nivolumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03707808">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03707808</a>	A2: Falsche Intervention
(417)	NCT03717155	Study of Avelumab and Cetuximab Plus Gemcitabine and Cisplatin in Participants With Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03717155">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03717155</a>	A1: Falsche Population
(418)	NCT03719768	Avelumab With Radiotherapy in Patients With Leptomeningeal Disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03719768">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03719768</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(419)	NCT03724890	Study of Avelumab-M3814 Combinations. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03724890">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03724890</a>	A2: Falsche Intervention
(420)	NCT03737721	The UNSCARRed Study: UNresectable Squamous Cell Carcinoma Treated With Avelumab and Radical Radiotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737721">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737721</a>	A5: Falscher Studientyp
(421)	NCT03744793	Pemetrexed and Avelumab in Treating Patients With MTAP-Deficient Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03744793">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03744793</a>	A2: Falsche Intervention
(422)	NCT03747419	Avelumab and Radiation in Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747419">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747419</a>	A1: Falsche Population
(423)	NCT03747484	Gene-Modified Immune Cells (FH-MCVA2TCR) in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747484">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747484</a>	A1: Falsche Population
(424)	NCT03750071	VXM01 Plus Avelumab Combination Study in Progressive Glioblastoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03750071">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03750071</a>	A1: Falsche Population
(425)	NCT03770455	Avelumab Plus 2nd-generation ADT in African American Subjects With mCRPC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03770455">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03770455</a>	A1: Falsche Population
(426)	NCT03774901	Maintenance Avelumab Immunotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Penile Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03774901">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03774901</a>	A1: Falsche Population
(427)	NCT03783936	Trial of mFOLFOX6 + Trastuzumab + Avelumab in Gastric and Esophageal Adenocarcinomas. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03783936">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03783936</a>	A1: Falsche Population
(428)	NCT03794596	A Proof of Concept, Window Trial of the Immunological Effects of Avelumab and Aspirin in Triple-Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03794596">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03794596</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(429)	NCT03800953	The Ave-CRT Study for Newly Diagnosed Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03800953">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03800953</a>	A1: Falsche Population
(430)	NCT03812796	Epigenetic Modulation of the immunE Response in GastrointEstinal Cancers (EMERGE). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03812796">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03812796</a>	A1: Falsche Population
(431)	NCT03815643	Avelumab Program Rollover Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03815643">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03815643</a>	A5: Falscher Studientyp
(432)	NCT03826589	Avelumab With Axitinib in Persistent or Recurrent Cervical Cancer After Platinum-based Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03826589">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03826589</a>	A1: Falsche Population
(433)	NCT03827044	Avelumab Plus 5-FU Based Chemotherapy as Adjuvant Treatment for Stage 3 MSI-High or POLE Mutant Colon Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03827044">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03827044</a>	A1: Falsche Population
(434)	NCT03844763	Targeting the Tumor Microenvironment in R/M SCCHN. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844763">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844763</a>	A1: Falsche Population
(435)	NCT03853317	QUILT-3.063: A Study of N-803, haNK and Avelumab in Patients With Merkel Cell Carcinoma That Has Progressed After Checkpoint Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03853317">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03853317</a>	A2: Falsche Intervention
(436)	NCT03854799	Immunotherapy In Locally Advanced Rectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03854799">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03854799</a>	A1: Falsche Population
(437)	NCT03861403	A Dose Escalation and Expansion Study of TRX518 in Combination With Cyclophosphamide Plus Avelumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861403">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861403</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(438)	NCT03891238	Avelumab as Single Agent in Metastatic or Locally Advanced Urothelial Cancer in Patients Unfit for Cisplatin. The ARIES Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891238">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891238</a>	A2: Falsche Intervention
(439)	NCT03892642	Avelumab Plus Bacille Calmette-Guerin (BCG) in Patients With Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03892642">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03892642</a>	A5: Falscher Studientyp
(440)	NCT03893903	AMPLIFYing NEOepitope-specific VACcine Responses in Progressive Diffuse Glioma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03893903">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03893903</a>	A1: Falsche Population
(441)	NCT03905135	Interleukin-15 (IL-5) in Combination With Avelumab (Bavencio) in Relapsed/Refractory Mature T-cell Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03905135">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03905135</a>	A1: Falsche Population
(442)	NCT03910439	Avelumab in Combination With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03910439">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03910439</a>	A1: Falsche Population
(443)	NCT03915405	KHK2455 (IDO Inhibitor) Plus Avelumab in Adult Subjects With Advanced Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915405">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915405</a>	A5: Falscher Studientyp
(444)	NCT03944252	Cetuximab + Avelumab or Avelumab Alone for Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Anal Carcinoma (SCCAC) Progressed After at Least One Line of Systemic Treatment (CARACAS). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944252">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944252</a>	A1: Falsche Population
(445)	NCT03944941	Avelumab With or Without Cetuximab in Treating Patients With Advanced Skin Squamous Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944941">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944941</a>	A1: Falsche Population
(446)	NCT03950362	Bladder PREserVation by RadioTherapy and Immunotherapy in BCG Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03950362">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03950362</a>	A5: Falscher Studientyp

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(447)	NCT03964532	TALAVE: Induction Talazoparib Followed by Combination of Talazoparib and Avelumab in Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03964532">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03964532</a>	A1: Falsche Population
(448)	NCT03966118	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab (RAP) as Second Line Treatment in Gastro-esophageal Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03966118">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03966118</a>	A1: Falsche Population
(449)	NCT03971409	Avelumab With Binimetinib, Utomilumab, or Anti-OX40 Antibody PF-04518600 in Treating Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03971409">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03971409</a>	A1: Falsche Population
(450)	NCT03979131	Phase II Study of Avelumab Plus Chemotherapy in the Peri-operative Treatment for Patients With Resectable Gastric Cancer (GC) or Gastroesophageal Junction Cancer (GEJC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03979131">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03979131</a>	A1: Falsche Population
(451)	NCT03990571	Axitinib and Avelumab in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03990571">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03990571</a>	A1: Falsche Population
(452)	NCT04004442	Avelumab in Combination With AVB-S6-500 in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004442">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004442</a>	A5: Falscher Studientyp
(453)	NCT04052204	Avelumab With Bempegaldesleukin With or Without Talazoparib or Enzalutamide in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04052204">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04052204</a>	A1: Falsche Population
(454)	NCT04068194	Testing the Combination of New Anti-cancer Drug Nedisertib With Avelumab and Radiation Therapy for Advanced/Metastatic Solid Tumors and Hepatobiliary Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068194">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068194</a>	A2: Falsche Intervention
(455)	NCT04068831	Talazoparib and Avelumab in Participants With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068831">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068831</a>	A2: Falsche Intervention

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(456)	NCT04071236	Radiation Medication (Radium-223 Dichloride) Versus Radium-223 Dichloride Plus Radiation Enhancing Medication (M3814) Versus Radium-223 Dichloride Plus M3814 Plus Avelumab (a Type of Immunotherapy) for Advanced Prostate Cancer Not Responsive to Hormonal Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071236">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071236</a>	A1: Falsche Population
(457)	PER-004-16	A Phase III, open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus platinum-based doublet as a first-line treatment of recurrent or Stage IV PD-L1+ non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-004-16">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-004-16</a>	A1: Falsche Population
(458)	PER-036-15	A PHASE III OPEN-LABEL, MULTICENTER TRIAL OF AVELUMAB (MSB0010718C) VERSUS DOCETAXEL IN SUBJECTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER THAT HAS PROGRESSED AFTER A PLATINUM-CONTAINING DOUBLET. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-036-15">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-036-15</a>	A1: Falsche Population
<b>PharmNet.Bund</b>			
(459)	2014-000445-79	A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in subjects with Merkel cellcarcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population
(460)	2014-005060-15	A Phase III open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus docetaxel in subjects with non-small cell lung cancer that has progressed after a platinum-containing doublet. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population
(461)	2015-001537-24	A Phase III, open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus platinum based doublet as a first line treatment of recurrent or Stage IV PD L1+ non small cell lung cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(462)	2015-002552-27	A PHASE 1B/2 OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE SAFETY, CLINICAL ACTIVITY, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF AVELUMAB* (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH OTHER CANCER IMMUNOTHERAPIES IN PATIENTS WITH ADVANCED MALIGNANCIES. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population
(463)	2015-003239-36	A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with and/or Following Chemotherapy in Patients with Previously Untreated Epithelial Ovarian Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population
(464)	2015-003300-23	A Phase III open-label, multicenter trial of maintenance therapy with avelumab (MSB0010718C) versus continuation of first-line chemotherapy in subjects with unresectable, locally advanced or metastatic, adenocarcinoma of the stomach, or of the gastro-esophageal junction. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population
(465)	2015-003301-42	A Phase III open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) as a third-line treatment of unresectable, recurrent, or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population
(466)	2016-001456-21	A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PHASE 3 STUDY OF AVELUMAB IN COMBINATION WITH STANDARD OF CARE CHEMORADIOTHERAPY (CISPLATIN PLUS DEFINITIVE RADIATION THERAPY) VERSUS STANDARD OF CARE CHEMORADIOTHERAPY IN THE FRONT LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population

Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(467)	2016-002904-15	PHASE 1B/PHASE 3 MULTICENTER STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION REGIMENS THAT INCLUDE AN IMMUNE AGONIST, EPIGENETIC MODULATOR, CD20 ANTAGONIST AND/OR CONVENTIONAL CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population
(468)	2016-004373-40	A phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab in patients with advanced, metastatic high grade neuroendocrine carcinomas NEC G3 (WHO 2010) progressive after chemotherapy - Eine offene, multizentrische Phase II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab bei Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem, gering differenziertem Neuroendokrinem Karzinom NEC G3 (WHO), welches nach der Chemotherapie fortschreitet. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population
(469)	2016-004434-26	Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer - The phase II AVETUX-CRC trial. - Avelumab und Cetuximab in Kombination mit FOLFOX bei Patienten mit unbehandeltem metastasiertem kolorektalem Karzinom. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population
(470)	2017-003076-31	An open-label, Phase I/II multicenter clinical trial of VXM01 in combination with avelumab in patients with progressive glioblastoma following standard treatment with or without second surgery.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population



Nr.	NCT Number	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
(471)	2018-001708-12	A single arm phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab in combination with cetuximab in subjects with unresectable stage III or stage IV cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) - Einarmige, offene, multizentrische Phase II Studie zur Untersuchung der klinischen Aktivität und Sicherheit von Avelumab in Kombination mit Cetuximab bei Studienteilnehmern mit nicht rezidivierbarem Plattenepithelkarzinom im Stadium III oder IV.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A5: Falscher Studientyp
(472)	2018-002010-12	Avelumab added to FOLFIRI plus Cetuximab followed by Avelumab maintenance in patients with previously untreated RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer - The phase II FIRE-6-Avelumab study. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population
(473)	2018-002938-20	Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab as second line treatment in gastro-esophageal adenocarcinoma: a phase II trial of the AIO. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1: Falsche Population

**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 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-93 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 4-93 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JAVELIN Renal 101

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Ziel</u> Nachweis der Überlegenheit der Kombinationstherapie mit Avelumab und Axitinib gegenüber der Monotherapie mit Sunitinib im OS und PFS in der Erstlinientherapie bei PD-L1-positiven Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom</p> <p><u>Sekundäre Ziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nachweis der Überlegenheit der Kombinationstherapie mit Avelumab und Axitinib gegenüber der Monotherapie mit Sunitinib im OS und PFS in der Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom unabhängig von PD-L1-Status (d. h. in der Gesamtpopulation der Studie)</li> <li>Vergleich des PFS unter der Folgetherapie</li> <li>Vergleich der objektiven Ansprechrate sowie der Dauer bis zum Ansprechen und der Ansprechdauer der Patienten in beiden Gruppen</li> <li>Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der Kombinationstherapie von Avelumab und Axitinib im Vergleich zur Monotherapie mit Sunitinib</li> <li>Vergleich der nierenspezifischen Symptomatik und des Gesundheitszustands der Patienten in beiden Gruppen, bestimmt mit dem FKSI-19 und FKSI-DRS und dem EQ-5D-Selbstbeurteilungsfragebogen</li> </ul> <p><u>Hypothesen</u> Hinsichtlich der primären Studienziele wurden folgende Hypothesen geprüft:</p> $H_{01}: HR_{PFS+} \geq 1 \text{ versus } H_{11}: HR_{PFS+} < 1$ $H_{02}: HR_{OS+} \geq 1 \text{ versus } H_{12}: HR_{OS+} < 1$ <p>wobei <math>HR_{PFS+}</math> und <math>HR_{OS+}</math> die Hazard Ratios (Interventionsarm versus Kontrollarm) für das PFS bei PD-L1-positiven Patienten bzw. das OS bei PD-L1-positiven Patienten darstellen.</p> <p>Darüber hinaus wurden hinsichtlich der sekundären Studienziele folgende Hypothesen zusätzlich geprüft:</p> $H_{03}: HR_{PFS} \geq 1 \text{ versus } H_{13}: HR_{PFS} < 1$

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><math>H_{04}: HR_{OS} \geq 1</math> versus <math>H_{14}: HR_{OS} &lt; 1</math></p> <p>wobei <math>HR_{PFS+}</math> und <math>HR_{OS+}</math> die Hazard Ratios (Interventionsarm versus Kontrollarm) für das PFS in der Gesamtpopulation bzw. das OS in der Gesamtpopulation darstellen.</p> <p>Der Fehler erster Art wird insgesamt auf einem Niveau (1-seitiger Test) von <math>\leq 0,025</math> fixiert, indem dem PFS bei PD-L1-positiven Patienten ein <math>\alpha</math> von 0,004 und dem OS bei PD-L1-positiven Patienten ein <math>\alpha</math> von 0,021 zugewiesen wird.</p> <p>Das PFS und OS in der Gesamtpopulation werden unter Beachtung eines Gatekeeping-Verfahrens untersucht. Für jeden durchzuführenden Test wird das Signifikanzniveau zudem unter Berücksichtigung des gruppensequenziellen Designs der Studie bestimmt.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	Siehe unten.
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multinationale, randomisierte, kontrollierte, unverblindete, Überlegenheitsstudie der Phase III mit zwei parallelen Behandlungsgruppen.</p> <p>Randomisierung im Verhältnis 1:1 (Avelumab+Axitinib versus Sunitinib)</p> <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-PS (0 versus 1) und Region (Vereinigte Staaten versus Kanada/West Europa versus restliche Länder).</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt wurden 7 Änderungen des Prüfprotokolls vorgenommen.</p> <p><u>Änderung 1 vom 23.10.2015:</u> Nicht relevant, da vor Studienbeginn.</p> <p><u>Änderung 2 vom 25.02.2016:</u></p> <p>Folgende Protokolländerungen ergaben sich aufgrund von aktualisierten Prüferinformationen, Erkenntnissen aus laufenden Studien zur Monotherapie mit Avelumab und zur Kombinationstherapie von Avelumab und Axitinib sowie aus regulatorischen, lokalen oder regionalen Vorschriften an den Transfer von Tumorgewebe.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung detaillierter Informationen zu empfohlenen Medikationen zur Behandlung von infusionsbedingten Reaktionen</li> <li>• Klarstellung, dass nur als wesentlich klassifizierte Änderungen der Studiendokumente durch IRB/EC genehmigt werden müssen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aktualisierung der Einschlusskriterien: Klarstellung, dass Gewebescheiben des Tumors ausreichend sind, sofern lokale/institutionelle Bestimmungen den Transfer eines Gewebeblocks untersagen</li> <li>○ Reduktion der erforderlichen Kreatinin-Clearance auf <math>\geq 30</math> ml/min (vorher 50 ml/min)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Änderung 3 vom 31.08.2016:</u></p> <p>Folgende Protokolländerungen wurden vorgenommen, um den wissenschaftlichen Wert der Studie zu untermauern sowie aufgrund regulatorischer Anforderungen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen der sekundären Endpunkte PFS unter der Folgetherapie, Zeit bis zum Therapieabbruch/ Therapieversagen aufgrund von Toxizität, Auftreten des Therapieabbruchs/Therapieversagens und entsprechende Anpassung der zugehörigen Abschnitte zur Analyse dieser Endpunkte</li> <li>• Ergänzung zusätzlicher Untersuchungen zur Überwachung von kardiologischen Laborwerten</li> <li>• Ergänzung von Anweisungen zum Management von kardiologischen immunvermittelten unerwünschten Ereignissen</li> </ul> <p><u>Änderung 4 vom 09.12.2016:</u> Folgende Protokolländerungen wurden aufgrund des bekannten Risikos kardiologischer unerwünschter Ereignisse vorgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Ausschlusskriterien: Vorhergehende kardiologische Ereignisse müssen mindestens 12 (anstatt 6) Monate zurückliegen.</li> <li>• Hinzufügen zwei weiterer Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ausschluss von Patienten, die in den letzten 6 Monaten eine tiefe Venenthrombose oder eine symptomatische Lungenembolie hatten</li> <li>○ Ausschluss bei Anzeichen einer Tumorbeteiligung am Herzmuskel oder Herzbeutel oder einer vom Tumor zum Herz ausgehenden Thrombosebildung</li> </ul> </li> <li>• Einfügung einer zusätzlichen Laboruntersuchung der kardiologischen Enzyme in Zyklus 3 (vorher nur in Zyklus 2)</li> <li>• Bildung eines Komitees zur Bewertung und Einordnung unerwünschter kardiologischer Ereignisse und deren Zusammenhang mit der Studienmedikation</li> </ul> <p><u>Änderung 5 vom 13.06.2017:</u> Folgende Protokolländerungen wurden aufgrund aktueller Publikationen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzunahme des Endpunkts OS bei PD-L1-positiven Patienten zusätzlich zum PFS bei PD-L1-positiven Patienten als primärer Endpunkt; entsprechende Anpassung des Prüfprotokolls, der Ziele und Endpunkte, dem Studienende und der Analyse mit den zugehörigen Abschnitten zur statistischen Methodik</li> <li>• Hinzunahme des Endpunkts OS in der Gesamtpopulation als weiterer sekundärer Endpunkt. Entsprechend dazu wurden die Abschnitte zur Zusammenfassung, Ziele, Endpunkte und Analyse angepasst.</li> <li>• Änderung der Bewertung für das Immunvermittelte PFS und das objektive Tumoransprechen (Bewertung durch den Prüfarzt anstelle des BICR)</li> <li>• Aktualisierung eines Ausschlusskriteriums bei Patienten mit Hirnmetastasen: Hinzunahmen neu diagnostizierter Hirnmetastasen als Ausschlusskriterium</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung der Dosierung von Avelumab bei Änderungen des Körpergewichts von <math>\leq 10\%</math>: Entscheidung über eine Neuberechnung der Avelumab-Dosis wird nach lokalen Vorschriften getroffen.</li> <li>• Aktualisierung einer Tabelle zur Handhabung immunbedingter UE durch Avelumab; Hinzunahme von Anweisungen zur Anpassung der Behandlung mit Avelumab im Fall immunbedingter UE gemäß aktualisierter Prüfarztinformation</li> </ul> <p><u>Änderung 6 vom 27.06.2018:</u> Folgende Protokolländerung wurde vorgenommen, da weniger Todesfälle als erwartet beobachtet wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzunahme einer dritten Interimanalyse für OS 15 Monate nach der zweiten Interimanalyse für OS</li> </ul> <p><u>Änderung 7 vom 05.09.2018:</u> Keine wesentlichen Änderungen.</p>
4	Probanden/Patienten	Siehe unten.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Histologisch oder zytologisch gesicherte Diagnose eines fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms mit klarzelligem Subtyp. Die Erkrankung bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom soll nicht resezierbar sein (entweder nicht resezierbar lokal fortgeschritten oder metastasiert). <ul style="list-style-type: none"> <li>– Verfügbarkeit eines Formalin-fixierten, Paraffin-eingebetteten (FFPE) Tumorgewebeblocks aus einer de novo Tumorbiopsie (z. B. Screening), alternativ 15 (mindestens 10) ungefärbte Scheiben eines FFPE-Tumorgewebeblocks</li> <li>– Vorliegen mindestens einer messbaren Läsion gemäß RECIST Version 1.1, bei der keine vorherige Bestrahlung stattfand.</li> </ul> </li> <li>2. Vorliegen einer persönlich unterschriebenen und datierten Einwilligungserklärung, aus der hervorgeht, dass der Patient über alle Aspekte der klinischen Prüfung informiert wurde.</li> <li>3. Patient ist willens und in der Lage die geplanten Visiten, Behandlungspläne, Laboruntersuchungen und weitere Studienmaßnahmen zu befolgen.</li> <li>4. Alter <math>\geq 18</math> Jahre, in Japan <math>\geq 20</math> Jahre</li> <li>5. Geschätzte Lebenserwartung von <math>\geq 3</math> Monaten</li> <li>6. ECOG-PS von 0 oder 1</li> <li>7. Kein Hinweis auf eine bestehende, unkontrollierte Hypertonie, dokumentiert durch zwei Blutdruckmessungen zu Baseline, die im Abstand von mindestens einer Stunde vorgenommen wurden. Die systolischen Baseline-Blutdruckwerte müssen <math>\leq 140</math> mmHg, die diastolischen <math>\leq 90</math> mmHg betragen. Patienten, deren Hypertonie mit blutdrucksenkenden Mitteln eingestellt ist, können in die Prüfung aufgenommen werden.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Ausreichende Knochenmarksfunktion, definiert durch folgende Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Absolute Neutrophilenzahl von <math>\geq 1.500</math> Zellen/mm<sup>3</sup></li> <li>– Thrombozytenzahl <math>\geq 100.000</math> Zellen/mm<sup>3</sup></li> <li>– Hämoglobin <math>\geq 9</math> g/dl (Transfusion erlaubt)</li> </ul> <p>9. Ausreichende Nierenfunktion, definiert durch folgende Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Geschätzte Kreatinin-Clearance <math>\geq 30</math> ml/min (Cockcroft-Gault-Formel),</li> <li>– Proteingehalt im Urin <math>&lt; 2+</math> mittels Urinteststreifen</li> </ul> <p>10. Ausreichende Leberfunktion, definiert durch folgende Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gesamtbilirubin <math>\leq 1,5</math> x obere Grenze des Normalbereichs</li> <li>– AST und ALT <math>\leq 2,5</math> x obere Grenze des Normalbereichs</li> </ul> <p>11. LVEF <math>\geq</math> der unteren Grenze des Normalbereichs, bestimmt durch MUGA-Scan oder Echokardiogramm</p> <p>12. Gebärfähige Frauen müssen zum Screening einen negativen Serum-Schwangerschaftstest aufweisen</p> <p>13. Bereitschaft von zeugungsfähigen männlichen Patienten und deren gebärfähigen Partnerinnen bzw. gebärfähigen Frauen und ihren Partnern, während der Studie sowie für mindestens 90 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation zwei effektive Verhütungsmethode zu verwenden</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>1. Patienten mit den folgenden vorhergehenden Therapien werden ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Systemische Vorbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Nierenzellkarzinoms</li> <li>– Vorangegangene adjuvante oder neoadjuvante Therapie des Nierenzellkarzinoms, sofern innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Behandlungsdosis eine Krankheitsprogression oder ein Rezidiv auftrat</li> <li>– Vorangegangene Immuntherapie mit einem IL-2-, IFN-<math>\alpha</math>- oder einem anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- oder anti-CTLA-4-Antikörper (einschließlich Ipilimumab) oder jeglichem anderen Antikörper oder Arzneimittel, die speziell auf die Kostimulation von T-Zellen oder einen Immuncheckpoint-Signalweg ausgerichtet sind.</li> <li>– Vorangegangene Therapie mit Axitinib und/oder Sunitinib oder einem anderen VEGF- Inhibitor</li> </ul> <p>2. Teilnahme an weiteren klinischen Interventionsstudien innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung</p> <p>3. Patienten mit neu diagnostizierten Hirnmetastasen oder Patienten mit bekannten symptomatischen Hirnmetastasen, die eine Behandlung mit Steroiden benötigen. Patienten mit zuvor diagnostizierten</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hirnmetastasen können eingeschlossen werden, sofern sie ihre Behandlung abgeschlossen haben, sich vor der Randomisierung von den akuten Auswirkungen der Strahlentherapie oder Operation erholt haben, die Kortikosteroidbehandlung der Metastasen seit mindestens 4 Wochen eingestellt wurde und sie neurologisch stabil sind.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Größerer chirurgischer Eingriff <math>\leq 4</math> Wochen oder Strahlentherapie <math>\leq 2</math> Wochen vor Randomisierung. Eine vorausgegangene palliative Strahlentherapie von Metastasen ist zulässig, sofern diese mindestens 48 Stunden vor Randomisierung beendet wurde.</li> <li>5. Durch eine Vortherapie bedingte persistierende Toxizität <math>&gt; \text{NCI-CTCAE-Grad } 1</math>; eine sensorische Neuropathie bis Grad <math>\leq 2</math> ist jedoch zulässig.</li> <li>6. Aktuelle oder vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung. Davon ausgenommen sind intranasale, inhalierte und topische Steroide, lokale Steroid-Injektionen, systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosierung <math>\leq 10 \text{ mg/Tag Prednison bzw. Prednisonäquivalent}</math>, sowie die Prämedikation mit Steroiden aufgrund von Überempfindlichkeitsreaktionen.</li> <li>7. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber monoklonalen Antikörpern (Grad <math>\geq 3</math>), bekannte Vorgeschichte einer Anaphylaxie</li> <li>8. Bekannte oder mutmaßliche Überempfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation oder einer der Arzneistoffkomponenten</li> <li>9. Diagnose einer anderen malignen Erkrankung im Zeitraum der letzten fünf Jahre vor Randomisierung, ausgenommen behandelter Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, Carcinoma in situ der Brust oder der Zervix sowie niedriggradiges Prostatakarzinom (Gleason-Score <math>\leq 6</math>) unter aktiver Überwachung ohne geplante kurative Intervention (Operation, Bestrahlung oder Kastration)</li> <li>10. Autoimmunerkrankung, die sich bei Anwendung von immunstimulierenden Agenzien verschlimmern könnte. Patienten mit Typ-1-Diabetes, Vitiligo, Psoriasis oder autoimmunbedingter Schilddrüsenunter- oder überfunktion, die keiner immunsuppressiven Therapie bedürfen, sind jedoch teilnahmeberechtigt.</li> <li>11. Gastrointestinale Störungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Unfähigkeit, Arzneimittel oral einzunehmen</li> <li>– Notwendigkeit einer intravenösen Ernährung</li> <li>– Vorausgegangene Operationen, die sich auf die Resorption auswirken, einschließlich einer totalen Gastrektomie</li> <li>– Behandlung einer aktiven peptischen Ulkuserkrankung innerhalb der letzten 6 Monaten</li> <li>– Aktive gastrointestinale Blutung, die nicht im Zusammenhang mit einem Karzinom steht und sich</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>in Form von Hämatemesis, Hämatochezie oder Meläna in den letzten 3 Monaten manifestiert hat, ohne dass endoskopisch oder koloskopisch dokumentierte Anzeichen einer Rückbildung vorliegen.</p> <p>– Malabsorptionssyndrome</p> <p>12. Aktive Infektionen, die einer systemischen Behandlung bedürfen.</p> <p>13. Bekannte Immunschwäche, vorherige Organtransplantation, die eine Immunsuppression erfordert, bekannte HIV- oder AIDS-bedingte Erkrankungen.</p> <p>14. Testergebnis, welches auf eine chronische oder akute Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion schließen lässt.</p> <p>15. Impfungen innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Avelumab-Dosis sowie während der Studie sind mit Ausnahme von inaktivierten Impfstoffen nicht zulässig.</p> <p>16. Notwendigkeit einer gerinnungshemmenden Therapie mit oralen Vitamin-K-Antagonisten. Niedrig dosierte Antikoagulantien zur Erhaltung der Durchgängigkeit eines zentralen Venenkatheters oder zur Prävention einer tiefen Venenthrombose sind zulässig. Die therapeutische Anwendung niedermolekularen Heparins ist zulässig.</p> <p>17. Wundheilungsstörung</p> <p>18. Blutungen vom Grad <math>\geq 3</math> innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung</p> <p>19. Eine der folgenden Erkrankungen oder Zustände innerhalb der letzten 12 Monate: Herzinfarkt, schwere/instabile Angina, Koronararterienbypass/peripherer Bypass, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, LVEF unterhalb des unteren Normalbereichs, klinisch signifikanter Perikarderguss, apoplektischer Insult oder transitorische ischämische Attacke</p> <p>20. Tiefe Venenthrombose oder symptomatische Lungenembolie innerhalb der letzten 6 Monate</p> <p>21. Evidenz für einen Tumorbefall des Herzmuskels oder des Herzbeutels oder Tumorthrombose die sich auf das Herz erstreckt.</p> <p>22. Bestehende Herzrhythmusstörungen von NCI-CTCAE-Grad <math>\geq 2</math> oder ein auf <math>&gt;500</math> Millisekunden verlängertes QTc-Intervall</p> <p>23. Gleichzeitige Behandlung oder voraussichtliche Notwendigkeit einer Behandlung mit Arzneimitteln oder Nahrungsmitteln, die bekanntermaßen starke CYP 3A4-Inhibitoren sind, einschließlich einer Verabreichung innerhalb eines Zeitraums von 10 Tagen vor Randomisierung (z. B. Grapefruit-Saft, Grapefruit und grapefruit-ähnliche Zitrusfrüchte [Pomelos, Bitterorangen], Ketoconazol, Miconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Indinavir, Saquinavir, Ritonavir, Nelfinavir, Amprenavir, Fosamprenavir, Nefazodon,</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lopinavir, Troleandomycin, Mibefradil, und Conivaptan). Die topische Anwendung dieser Arzneimittel (falls zutreffend), wie beispielsweise eine 2%ige Ketoconazol-Creme, ist erlaubt.</p> <p>24. Gleichzeitige Behandlung oder voraussichtliche Notwendigkeit einer Behandlung mit Arzneimitteln, die für ihre potente CYP 3A4/5-Induktion bekannt sind, einschließlich einer Verabreichung innerhalb eines Zeitraums von 10 Tagen vor Randomisierung (z. B. Phenobarbital, Rifampin, Phenytoin Carbamazepin, Rifabutin, Rifapentin, Clevidipin und Johanniskraut).</p> <p>25. Patienten, die als Studienpersonal direkt mit der Durchführung der Studie zu tun haben sowie deren Angehörige, Zentrumsmitarbeiter, welche durch einen der Prüfer betreut werden, sowie Patienten, die Mitarbeiter von Pfizer sind, die direkt mit der Durchführung der Studie zu tun haben.</p> <p>26. Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>27. Weitere schwere akute oder chronische Krankheiten (einschließlich Kolitis, entzündliche Darmerkrankungen, unkontrolliertes Asthma oder Pneumonitis) sowie psychiatrische Erkrankungen (einschließlich suizidaler Gedanken oder suizidalen Verhaltens), oder Abweichungen der Laborwerte, die das Risiko, das mit der Teilnahme an der Prüfung oder der Verabreichung der Prüfmedikation verbunden ist, erhöhen oder die Interpretation der Studiendaten beeinträchtigen können und aufgrund derer laut Einschätzung des Prüfarztes die Patienten für die Aufnahme in die Studie ungeeignet sind.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 156 Zentren in 21 Ländern durchgeführt (Teilnahme am Screening). Die Zentren waren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Mexiko, Neuseeland, den Niederlanden, Österreich, Rumänien, Russland, Schweden, Spanien, Ungarn, USA und dem Vereinigten Königreich.
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Interventionsarm: Avelumab 10 mg pro kg Körpergewicht intravenös verabreicht in einer einstündigen Infusion alle 2 Wochen in Kombination mit Axitinib 5 mg oral zweimal täglich morgens und abends unabhängig von den Mahlzeiten im Abstand von 12 Stunden.</p> <p>Kontrollarm: Sunitinib 50 mg oral einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten in sechswöchigen Zyklen (4 aufeinanderfolgende Wochen gefolgt von 2 behandlungsfreien Wochen)</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	Siehe unten
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf.	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS nach BICR-Bewertung gemäß RECIST Version 1.1 in der PD-L1-positiven Population</li> <li>• OS in der PD-L1-positiven Population</li> </ul> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS in der Gesamtpopulation</li> <li>• OS in der Gesamtpopulation</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS nach Prüfarztbewertung gemäß RECIST Version 1.1</li> <li>• Tumoransprechen: Objektive Ansprechrage, Tumorkontrollrate, Zeit bis zum objektiven Ansprechen und Dauer des objektiven Ansprechens nach BICR sowie Prüfarztbewertung gemäß RECIST Version 1.1</li> <li>• PFS unter der Folgetherapie</li> <li>• Art, Inzidenz, Schwere und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen nach NCI-CTCAE Version 4.03</li> <li>• Auftreten von pathologischen Laborwerten</li> <li>• Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von Toxizität</li> <li>• Pharmakokinetik-Parameter: C<sub>trough</sub> von Avelumab und Axitinib, sowie C<sub>max</sub> von Axitinib</li> <li>• Tumormarker-Status</li> <li>• Wirksamkeitsendpunkte in Biomarker-positiven und -negativen Subgruppen</li> <li>• Wirkstoffspezifische Antikörper</li> <li>• PRO: FKSI-19, EQ-5D</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Mit der Änderung 5 des Prüfprotokolls vom 13.06.2017 wurde das OS bei PD-L1-positiven Patienten zusätzlich zum PFS bei PD-L1-positiven Patienten ergänzt. Zudem wurde das OS in der Gesamtpopulation als sekundärer Endpunkt hinzugefügt. Diese Entscheidung wurde durch aktuelle Publikationen beeinflusst, aus denen sich die Wichtigkeit des OS als Wirksamkeitsendpunkt ergibt.
7	Fallzahl	Siehe unten
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlschätzung der Studie basierte auf dem Nachweis einer Überlegenheit der Kombinationstherapie von Avelumab und Axitinib gegenüber der Monotherapie mit Sunitinib für die primären Endpunkte (PFS und OS bei PD-L1-positiven Patienten) und für die sekundären Endpunkte PFS und OS in der Gesamtpopulation.</p> <p>Für den Kontrollarm wurde ein medianes PFS von 11 Monaten und für den Interventionsarm ein medianes PFS von 16,9 Monaten bei PD-L1-positiven Patienten sowie 15,7 Monaten in der Gesamtpopulation. Dies entspricht einem HR von 0,65 bzw. 0,7. Für das OS wurde eine mediane Dauer von 26,4 Monaten für den Kontrollarm angenommen. Die Annahmen des medianen OS im Interventionsarm waren 37,7 Monate für PD-L1-positive Patienten und für die Gesamtpopulation 35,2 Monate. Korrespondierend dazu lagen die Annahmen für das HR damit bei 0,7 bzw. 0,75.</p> <p>Weiterhin wurde von einer Drop-out-Rate von 15% für PFS und 5% für OS ausgegangen. Außerdem wurde angenommen das 70% der randomisierten Patienten PD-L1-positiv sein würden.</p> <p>Unter Verwendung eines 1-seitigen Log-Rank-Tests zum Signifikanzniveau <math>\alpha=0,004</math> und bei Berücksichtigung eines zweistufigen gruppensequenziellen Designs werden für das PFS 336 Ereignisse bei PD-L1-positiven Patienten benötigt,</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>um beim Nachweise eines HR von 0,65 eine Power von 90% zu erreichen.</p> <p>Beim OS sind 368 Ereignisse bei PD-L1-positiven Patienten notwendig, um unter Verwendung eines 1-seitigen Log-Rank-Tests zum Signifikanzniveau <math>\alpha=0,021</math> und bei Berücksichtigung eines vierstufigen gruppensequenziellen Designs ein HR von 0,7 mit einer Power von 90% zu zeigen.</p> <p>Daraus resultierte die Notwendigkeit insgesamt 580 Patienten mit PD-L1-positivem Status einzuschließen; in der Gesamtpopulation (d. h. unabhängig vom PD-L1-Status) waren damit 830 Patienten notwendig.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Insgesamt sind 4 Datenschnitte geplant (3 Interimanalysen):</p> <p><u>Datenschnitt 1: Erste Interimanalyse des PFS und des OS</u> Geplanter Zeitpunkt: Nach Auftreten von ca. 235 PFS-Ereignissen (70%) bei den PD-L1-positiven Patienten und frühestens nach Randomisierung des letzten Patienten. (Diese Analyse erfolgte per Datenschnitt am 20.06.2018.)</p> <p><u>Datenschnitt 2: Zweite Interimanalyse des OS/ primäre Analyse des PFS</u> Geplanter Zeitpunkt: Nach Auftreten von ca. 336 PFS-Ereignissen bei den PD-L1-positiven Patienten und frühestens 12 Monate nach Randomisierung des letzten Patienten. (Diese Interimanalyse erfolgte per Datenschnitt am 28.01.2019.)</p> <p><u>Datenschnitt 3: Dritte Interimanalyse des OS:</u> Geplanter Zeitpunkt: 15 Monate nach der primären Analyse für PFS bzw. der zweiten Interimanalyse für OS.</p> <p><u>Datenschnitt 4: Primäre Analyse des OS:</u> Geplanter Zeitpunkt: Nach Auftreten von ca. 368 Todesfällen bei den PD-L1-positiven Patienten.</p> <p>Um den Fehler erster Art zu bewahren, wird in der Studie eine Gatekeeping-Teststrategie verwendet, wobei die Signifikanzniveaus für die Interim- und primären Analysen des PFS und OS bei PD-L1-positiven Patienten sowie in der Gesamtpopulation mit Hilfe des Lan-DeMets-Verfahrens mit einer O'Brien-Fleming-Stopping-Boundary bestimmt werden. Sofern die Z-Statistik für einen primären Endpunkt die kritische Efficacy-Boundary bei einer Interimanalyse überschreitet, ist das Studienziel als erreicht zu betrachten. Sofern die Z-Statistik für beide Endpunkte die kritische Futility-Boundary bei einer Interimanalyse nicht erreicht, kann ein vorzeitiger Abbruch der Studie aufgrund mangelnder Wirksamkeit erwogen werden.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Siehe unten
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung zu den Studienarmen erfolgte über ein IRT-System, welches sowohl ein IWR und ein IVR beinhaltet.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte zentral im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme stratifiziert nach ECOG-PS (1 versus 0) und Region (USA versus restliche Länder).

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
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 Zuteilung erfolgte zentral über alle Zentren über ein validiertes IRT-System. Randomisierungsnummer und die Behandlung wurden den Patienten durch ein zentrales Computersystem verdeckt zugewiesen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde durch das Personal der jeweiligen Studienzentren durch Eingabe der benötigten Informationen in das IRT-System durchgeführt. Das IRT-System weist nach der Eingabe einem der beiden Studienarme zu und generiert eine Patientenummer. Die Behandlung startete spätestens 3 Tage nach der Randomisierung des Patienten.
11	Verblindung	Siehe unten
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) Nein: Keine Verblindung der Patienten b) Nein: Keine Verblindung des Personals im Zentrum c) Ja: Der BICR, welcher die primäre Zielgröße PFS und das Tumoransprechen beurteilt, war verblindet. Der Sponsor sowie beteiligte Mitglieder des Studienteams waren jeweils bis zum Schließen der Datenbank ebenfalls verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	Siehe unten
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse der primären Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS bei PD-L1-positiven Patienten: Die beiden Studienarme wurden anhand eines 1-seitigen stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Der Behandlungseffekt wurde mit einem HR unter Verwendung einer nach ECOG-PS und geografischer Region stratifizierten Cox-Regression geschätzt.</li> <li>OS bei PD-L1-positiven Patienten: Die beiden Studienarme wurden anhand eines 1-seitigen stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Der Behandlungseffekt wurde mit einem HR unter Verwendung eines nach ECOG-PS und geografischer Region stratifizierten Cox-Regressionsmodells geschätzt.</li> </ul> <u>Analyse der sekundären Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS und OS in der Gesamtpopulation (d. h. für Patienten unabhängig vom PD-L1-Status): Analyse analog zu der der primären Endpunkte durchgeführt (stratifizierter Log-Rank-Test)</li> <li>PFS nach Prüfarztbewertung: Analyse analog zu der der primären Endpunkte durchgeführt (stratifizierter Log-Rank-Test)</li> <li>Tumoransprechen: 1-seitiger CMH-Test nach ECOG-PS und Region stratifiziert</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer des Tumorsprechens: Deskriptive Kaplan-Meier-Analyse</li> <li>• Zeit bis zum Tumoransprechen: Deskriptive Analyse (Mittelwerte, Standardfehler, Mediane, Quartile, Minima, Maxima)</li> <li>• PFS nach Folgetherapie: Deskriptive Kaplan-Meier-Analyse</li> </ul> <p><u>Sicherheitsanalyse:</u> Zusammenfassung der Daten der unerwünschten Ereignisse mittels deskriptiver Statistik:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE jeglichen Grades</li> <li>• UE mit Grad <math>\geq 3</math> (inkl. UE Grad 3, UE Grad 4 und UE Grad 5 separat)</li> <li>• Schwerwiegende UE</li> <li>• Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE</li> <li>• Patienten mit Dosismodifikation oder Dosisunterbrechung</li> <li>• UE, die auf die Therapie zurückzuführen sind</li> </ul> <p><u>Patientenberichtete Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FKSI-DRS: Zeit bis zur Verschlechterung als Hauptanalyse der PRO-Endpunkte</li> <li>• FKSI-19, FKSI-DRS, EQ-5D-5L und EQ-5D VAS: Analyse der kontinuierlichen Endpunkte mit einem gemischten Modell mit zufälligen Effekten</li> </ul> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FAS (primäre Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte): alle randomisierten Patienten; Behandlungszuteilung gemäß der ursprünglichen Randomisierung</li> <li>• Safety Analysis Set (Analysepopulation für die Sicherheitsendpunkte): alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben; Behandlungszuteilung gemäß der erhaltenen Intervention</li> <li>• Per-Protocol (PP)-Population: Alle Patienten aus dem FAS, die keine Protokollverletzung aufweisen</li> <li>• Weitere Analysepopulationen: Pharmakokinetik-Analysepopulation, Biomarker-Analysepopulation, Immunogenität-Analysepopulation, PRO-Analysepopulation</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS: Wiederholung der primären Analyse basierend auf der PP-Population, mit einem nicht stratifiziertem Modell, unter Verwendung der Stratifizierung nach CRF-Angabe, unter Verwendung abweichender Zensierungsregeln</li> <li>• OS: Wiederholung der primären Analyse basierend auf der PP-Population, mit einem nicht stratifiziertem Modell, unter Verwendung der Stratifizierung nach CRF-Angabe</li> </ul>

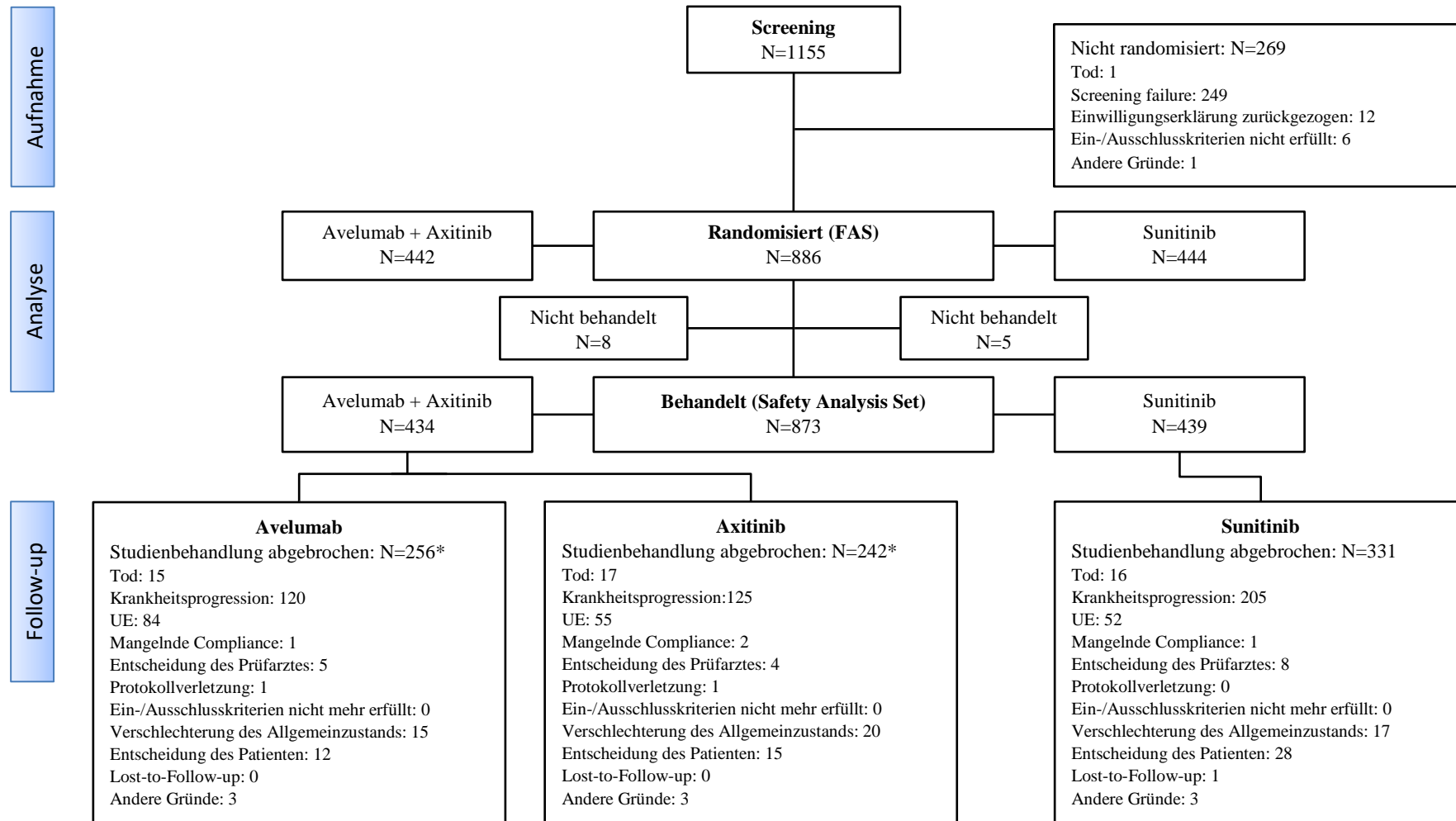
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation												
		<ul style="list-style-type: none"> <li>FKSI-DRS: Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung unter Anwendung abweichender Schwellenwerte</li> </ul> <p><u>Subgruppenanalysen:</u></p> <p>Für die Endpunkte PFS, OS, Tumoransprechen und Dauer des Ansprechens wurden Subgruppenanalysen für PD-L1-positive Patienten sowie unabhängig vom PD-L1-Status durchgeführt. Folgende Subgruppen wurden definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stratifizierungsfaktoren zur Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>ECOG-PS (0 versus 1)</li> <li>Region (USA versus Kanada/Westeuropa versus restliche Länder)</li> </ul> </li> <li>Alter (&lt;65 versus ≥65 Jahre)</li> <li>Geschlecht (männlich versus weiblich)</li> <li>Abstammung (kaukasisch/weiß versus asiatisch versus schwarz/afroamerikanisch versus andere)</li> <li>Ethnie (Hispanisch/latino versus nicht hispanisch/latino)</li> <li>Alternative Einteilung der geografischen Region (Nordamerika versus Europa versus Asien versus restliche Länder)</li> <li>Nephrektomie (ja versus nein)</li> <li>MSKCC-Score (günstig versus intermediär versus ungünstig)</li> <li>IMDC-Score/Heng-Kriterien (günstig versus intermediär versus ungünstig)</li> </ul> <p><u>Weitere Analysen:</u></p> <p>Deskriptive Analysen und zusammenfassende Statistiken wurden zu Endpunkten bezüglich der Pharmakokinetik und Biomarker durchgeführt. Zu Immunogenitätseindpunkten wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt.</p>												
<b>Resultate</b>														
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten												
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Avelumab +Axitinib</th> <th>Sunitinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a) Randomisiert</td> <td>N=442</td> <td>N=444</td> </tr> <tr> <td>b) Korrekt behandelt</td> <td>N=434</td> <td>N=439</td> </tr> <tr> <td>c) Analysiert (FAS)</td> <td>N=442</td> <td>N=444</td> </tr> </tbody> </table>		Avelumab +Axitinib	Sunitinib	a) Randomisiert	N=442	N=444	b) Korrekt behandelt	N=434	N=439	c) Analysiert (FAS)	N=442	N=444
	Avelumab +Axitinib	Sunitinib												
a) Randomisiert	N=442	N=444												
b) Korrekt behandelt	N=434	N=439												
c) Analysiert (FAS)	N=442	N=444												
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	Siehe Abbildung 14												

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	Siehe unten
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Visite des ersten Patienten: 23.03.2016</li> <li>• Datenschnitt für die erste Interimanalyse: 20.06.2018</li> <li>• Datenschnitt für die zweite Interimanalyse: 28.01.2019</li> <li>• Erwartetes Studienende: 21.05.2024</li> </ul>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde noch nicht beendet.

a: nach CONSORT 2010.

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; BICR: Blinded Independent Central Review; CD: Cluster of Differentiation;  $c_{max}$ : Maximale Plasmakonzentration; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CRF: Case Report Form;  $c_{trough}$ : Minimale Plasmakonzentration; CYP 3A4/5: Cytochrom P450 3A4/5; DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4; EC: Ethikkommission; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D-5L / VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen 5 Level / Visual Analogue Scale; FAS: Full Analysis Set; FFPE: Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe; FKS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; HIV: Humaner Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; IL-2: Interleukin 2; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IFN- $\alpha$ : Interferon-alpha; IRB: Institutional Review Board; IRT: Interactive Response Technology; IVR: Interactive Voice Response; IWR: Interactive Web Response; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MUGA: Multiple Gated Acquisition; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; OS: Gesamtüberleben; PD-1: Programmierter-Zelltod-Protein 1; PD-L1/PD-L2: Programmierter-Zelltod-Ligand 1 oder 2; PFS: Progressionsfreies Überleben; PP: Per Protocol; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); USA: Vereinigte Staaten von Amerika; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor.

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*



FAS: Full Analysis Set (=primäre Analyse-Population für Efficacy-Endpunkte); UE: Unerwünschte Ereignisse.  
\*Insgesamt brachen 264 Patienten die Therapie mit Avelumab oder Axitinib ab.

Abbildung 14 (Anhang): Patientenfluss in der Studie JAVELIN Renal 101 (zweiter Datenschnitt)



**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 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JAVELIN Renal 101

**Studie:** A Phase 3, Multinational, Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study of Avelumab (MSB0010718c) in Combination With Axitinib (Inlyta®) Versus Sunitinib (Sutent®) Monotherapy in the First-Line Treatment of Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie JAVELIN Renal 101	

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**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:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Trotz des offenen Studiendesigns ist auf Studienebene von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. So wird das Gesamtüberleben aufgrund der klaren und eindeutigen, objektiven Bestimmbarkeit des Endpunkts als unverzerrt betrachtet. Durch die Verwendung eines Blinded Independent Central Review (BICR) wird zudem bei der Bewertung des Anti-Tumor-Effekts anhand des Progressionsfreien Überlebens einer Verzerrung vorgebeugt. Auch hinsichtlich der Sicherheit ist aufgrund objektiver und standardisierter Kriterien, die bei der Erfassung und Klassifizierung unerwünschter Ereignisse Anwendung finden, nicht von einer relevanten Verzerrung auszugehen. Für die im vorliegenden Dossier nicht a priori stratifizierten zwei Teilpopulationen gemäß dem Risikoprofil der Patienten wird das Verzerrungspotenzial als gering eingestuft, aufgrund der jeweils zwischen den Studienarmen vergleichbaren Baseline-Charakteristika.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Als weiterer Verzerrungsaspekt ist der Einfluss von Folgetherapien auf das Gesamtüberleben zu erwägen. Durch den höheren Anteil an PD-1/PD-L1-Inhibitoren im Kontrollarm (vgl. Tabelle 4-24) ist jedoch davon auszugehen, dass die Folgetherapien allenfalls zu einer Verzerrung zu Ungunsten des Interventionsarms führen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der klaren und eindeutigen Bestimmbarkeit des Überlebens ist für den Endpunkt Gesamtüberleben unbeachtet des offenen Studiendesigns nicht von einer Verzerrung auszugehen. Durch die primäre Verwendung des alle randomisierten Patienten umfassenden Full Analysis Set für die Analyse ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Bewertung des Endpunkts anhand der Standardkriterien nach RECIST erfolgt in der Studie JAVELIN Renal 101 zentral durch eine unabhängige Prüfung der relevanten Befunde, wobei eine Verblindung der Endpunkterhebenden sichergestellt wird.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Operationalisierung des vorliegenden Endpunkts bildet durch die Verwendung von RECIST Version 1.1 die international anerkannten Standardkriterien zur Bewertung des Ansprechens und von Progressionen bei soliden Tumoren ab. Die Bewertung anhand dieser Kriterien erfolgt in der Studie JAVELIN Renal 101 zentral durch eine unabhängige Prüfung der relevanten Befunde, wobei eine Verblindung der Endpunkterhebenden sichergestellt wird.

Durch die primäre Verwendung des alle randomisierten Patienten umfassenden Full Analysis Set für die Analyse ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet.

---

**Endpunkt: EQ-5D VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Als weiterer Aspekt ist zu berücksichtigen, dass die Erhebung während der Behandlungsphase jeweils zu Beginn jedes sechswöchigen Zyklus und somit bei Patienten im Kontrollarm unmittelbar nach ihrer zweiwöchigen Pause der Sunitinib-Behandlung erfolgt. Aufgrund einer Verbesserung der therapiebedingten Symptomatik während der behandlungsfreien Zeit führen diese Erhebungszeitpunkte möglicherweise bei Patienten im Kontrollarm zu einer positiveren Bewertung des Gesundheitszustands. Die Ergebnisse zur EQ-5D VAS sind deshalb potenziell zu Gunsten des Kontrollarms verzerrt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der Erhebung unmittelbar nach der Sunitinib-Behandlungspause (siehe Punkt 4) sowie der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EQ-5D VAS als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: FKSI-DRS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Als weiterer Aspekt ist zu berücksichtigen, dass die Erhebung während der Behandlungsphase jeweils zu Beginn jedes sechswöchigen Zyklus und somit bei Patienten im Kontrollarm unmittelbar nach ihrer zweiwöchigen Pause der Sunitinib-Behandlung erfolgt. Aufgrund einer Verbesserung der therapiebedingten Symptomatik während der behandlungsfreien Zeit führen diese Erhebungszeitpunkte möglicherweise bei Patienten im Kontrollarm zu einer positiveren Bewertung der Symptomatik im Rahmen des FKSI-DRS. Die Ergebnisse zum FKSI-DRS sind deshalb potenziell zu Gunsten des Kontrollarms verzerrt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der Erhebung unmittelbar nach der Sunitinib-Behandlungspause (siehe Punkt 4) sowie der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts FKSI-DRS als hoch eingestuft.

---



**Endpunkt: FKSI-19****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Als weiterer Aspekt ist zu berücksichtigen, dass die Erhebung während der Behandlungsphase jeweils zu Beginn jedes sechswöchigen Zyklus und somit bei Patienten im Kontrollarm unmittelbar nach ihrer zweiwöchigen Pause der Sunitinib-Behandlung erfolgt. Aufgrund einer Verbesserung der therapiebedingten Symptomatik während der behandlungsfreien Zeit führen diese Erhebungszeitpunkte möglicherweise bei Patienten im Kontrollarm zu einer positiveren Bewertung der Lebensqualität im Rahmen des FKSI-19. Die Ergebnisse zum FKSI-19 sind deshalb potenziell zu Gunsten des Kontrollarms verzerrt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der Erhebung unmittelbar nach der Sunitinib-Behandlungspause (siehe Punkt 4) sowie der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts FKSI-19 als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse der UE basiert auf dem Safety Analysis Set, dass sich nur geringfügig von dem alle randomisierten Patienten umfassenden Full Analysis Set unterscheidet. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist daher auszugehen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Weder die Patienten noch die Prüfer oder sonstiges an der Erfassung der unerwünschten Ereignisse beteiligtes Studienpersonal unterliegen einer Verblindung. Dennoch wird aufgrund der objektiven und standardisierten Kriterien, die bei der Erfassung unerwünschter Ereignisse sowie der Klassifizierung nach NCI-CTCAE Anwendung finden, nicht von einer relevanten Verzerrung ausgegangen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird somit als niedrig eingestuft.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich 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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - 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 zu Gunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*



**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

## **Anhang 4-G: A priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie JAVELIN Renal 101**

### **G.1 Definition der Infusionsbedingten Reaktionen**

Infusionsbedingte Reaktionen im Interventionsarm wurden anhand der folgenden beiden Programmchecks identifiziert:

- Das unerwünschte Ereignis weist den PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“, „Arzneimittelüberempfindlichkeit“, „Anaphylaktische Reaktion“, „Überempfindlichkeit“ oder „Typ-I-Allergie“ auf, sofern der Startzeitpunkt des unerwünschten Ereignisses auf den Tag der Infusion (während oder nach der Infusion) oder den Tag nach der Infusion fällt (unabhängig vom Enddatum des unerwünschten Ereignisses).
- Das unerwünschte Ereignis weist den PT „Fieber“, „Schüttelfrost“, „Hitzegefühl“, „Hypotonie“, „Dyspnoe“, „Giemen“, „Rückenschmerzen“, „Abdominalschmerz“ oder „Urtikaria“ auf, sofern der Startzeitpunkt des unerwünschten Ereignisses auf den Tag der Infusion (während oder nach der Infusion) fällt und das Ereignis innerhalb von 2 Tagen wieder vollständig abklang.

Die zu berücksichtigenden PT wurden im Rahmen des Safety-Reviews festgelegt (Liste der Tier 1 AEs) und unterliegen im Studienverlauf regelmäßigen Prüfungen [57, 58].

### **G.2 Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse**

Die Identifizierung Immunvermittelter unerwünschter Ereignisse erfolgte basierend auf Programmchecks sowie durch einen zusätzlichen medizinischen Review.

Folgende Programmchecks werden nacheinander vorgenommen [57, 58]:

- Der PT ist in der entsprechenden Liste der Tier 1 AEs enthalten (siehe Tabelle 4-95).
- Das Startdatum des unerwünschten Ereignisses war nach der ersten Dosis bis 90 Tage nach der letzten Dosis.
- Das unerwünschte Ereignis erforderte eine Behandlung.
- Das unerwünschte Ereignis wurde mit Kortikosteroiden, mit anderen Immunsuppressiva oder mit einer Hormontherapie (nur bei Endokrinopathien) behandelt.
- Es besteht für das unerwünschte Ereignis keine klare alternative Erklärung außer der immunvermittelten Ätiologie und/oder es gab eine Histopathologie/Biopsie, die mit einem immunvermittelten Mechanismus vereinbar war.

Zusätzlich zu den Programmchecks wurden im Rahmen eines medizinischen Reviews (unter zusätzlicher Berücksichtigung von PT, die nicht in der präspezifizierten Liste enthalten waren) drei weitere PT identifiziert, die als mögliche Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse betrachtet wurden: „Dermatitis akneiform“; „Immunvermittelte Hepatitis“; „Pankreatitis nekrotisierend“.

Anschließend wurden alle Fälle (d. h. die durch die Programmchecks sowie die durch den medizinischen Review ermittelten Fälle), einer weiteren medizinischen Bewertung unterzogen, um endgültig zu entscheiden, ob es sich um Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse handelte oder nicht.

Tabelle 4-95 (Anhang): PT für die Definition Immunvermittelter unerwünschter Ereignisse

Gruppierung	PT
<i>IMMUNVERMITTELTE PNEUMONITIS</i>	
Immunvermittelte Pneumonitis	PT Akute interstitielle Pneumonitis, PT Interstitielle Lungenerkrankung, PT Pneumonitis
<i>IMMUNBEDINGTE HEPATITIS</i>	
Immunbedingte Hepatitis	PT Akute Hepatitis, PT Akutes Leberversagen, PT Alaninaminotransferase erhöht, PT Aspartataminotransferase erhöht, PT Autoimmune Hepatitis, PT Hepatitis, PT Hepatozelluläre Schädigung, PT Hypertransaminasämie, PT Leberenzym erhöht, PT Lebererkrankung, PT Leberfunktion anomal, PT Leberfunktionstest anomal, PT Leberfunktionstest erhöht, PT Lebertoxizität, PT Leberverletzung, PT Leberversagen, PT Transaminasen erhöht
<i>IMMUNBEDINGTE KOLITIS</i>	
Immunbedingte Kolitis	PT Akute hämorrhagische ulzerative Kolitis, PT Allergische Kolitis, PT Autoimmune Kolitis, PT Diarrhoe, PT Diarrhoe hämorrhagisch, PT Diarrhoe Neugeborenes, PT Enteritis, PT Enterokolitis, PT Entzündliche Darmerkrankung, PT Eosinophile Kolitis, PT Erosive Kolitis, PT Hämorrhagische Enterokolitis, PT Kolitis, PT Kolitis ischämisch, PT Kolitis ulcerosa, PT Mikroskopische Kolitis, PT Morbus Crohn, PT Nekrotisierende Kolitis, PT Neutropene Kolitis, PT Pseudopolyposis, PT Psychogene Kolitis, PT Segmentale divertikuläre Kolitis
<i>IMMUNBEDINGTE ENDOKRINOPATHIEN</i>	
Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose, Hyperthyroidismus, Thyroiditis)	PT Autoimmune Hypothyreose, PT Basedow-Krankheit, PT Hyperthyroidismus, PT Hypothyreose, PT Hypothyreote Struma, PT Immunthyreoiditis, PT Marine-Lenhart-Syndrom, PT Myxödem, PT Periodische Paralyse bei Hyperthyreose, PT Primäre Hyperthyreose, PT Primäre Hypothyreose, PT Schilddrüsenatrophie, PT Schilddrüsendermopathie, PT Schilddrüsenfunktionstest anomal, PT Sekundäre Hyperthyreose, PT Sekundäre Hypothyreose, PT Stumme Thyreoiditis, PT Tertiäre Hypothyreose, PT Thyreoiditis akut, PT Thyreoiditis fibrös chronisch, PT Thyreoiditis subakut, PT Thyreotoxische Krise, PT Thyreotropin im Blut erhöht, PT Thyreotropin im Blut erniedrigt, PT Thyroiditis, PT Thyroiditis chronisch, PT Thyroxin erhöht, PT Toxische noduläre Struma, PT Toxische Struma, PT Vorübergehende Hypothyroxinämie bei Frühgeburt
Nebenniereninsuffizienz	PT Addisonsche Krankheit, PT Aldosteronmangel, PT Cortisolmangel, PT Glucocorticoid-Mangel, PT Mineralocorticoid-Mangel, PT Nebennieren-Androgenmangel, PT Nebennierenatrophie, PT Nebenniereninsuffizienz, PT Nebennierenrindeninsuffizienz akut, PT Nebennierenrindeninsuffizienz sekundär, PT Nebennierensuppression, PT Primäre Nebenniereninsuffizienz, PT Steroidentzugssyndrom

Gruppierung	PT
Diabetes Mellitus Typ 1	PT Diabetes mellitus, PT Diabetes mellitus Typ 1, PT Diabetische Ketoazidose, PT Hyperglykämie, PT Latenter Autoimmundiabetes beim Erwachsenen
Funktionsstörung der Hypophyse	PT Hypophysitis, PT Hypopituitarismus
Hypogonadismus	PT Hypogonadismus, PT Hypogonadismus der Frau, PT Hypogonadismus des Mannes, PT Late-Onset-Hypogonadismus-Syndrom, PT Primärer Hypogonadismus, PT Sekundärer Hypogonadismus
Immunbedingte Nephritis und Nierenfunktionsbeeinträchtigung	PT Akute Nierenschädigung, PT Autoimmune Nephritis, PT Lupusnephritis, PT Nephritis, PT Nephritis hämorrhagisch, PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung, PT Nierenversagen, PT Perinephritis, PT tubulo-interstitielle Nephritis, PT Tubulo-interstitielle Nephritis mit Uveitis Syndrom
Immunbedingter Ausschlag	PT Akut generalisierendes pustulöses Exanthem, PT Allergischer Pruritus, PT Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, PT Ausschlag, PT Ausschlag generalisiert, PT Ausschlag makulo-papulös, PT Ausschlag mit Juckreiz, PT Ausschlag papulös, PT Dermatitis bullös, PT Dermatitis exfoliativa, PT Dermatitis exfoliativa generalisiert, PT Epidermalnekrose, PT Epidermolysis acuta toxica, PT Erythem, PT Erythema multifforme, PT erythematöser Hautausschlag, PT exfoliativer Hautausschlag, PT Hautnekrose, PT Hautreaktion, PT Hauttoxizität, PT Kutane Vaskulitis, PT makulöser Ausschlag, PT Medikamentenausschlag, PT Okulokutanes Syndrom, PT Pemphigoid, PT Pruritus, PT Pruritus generalisiert, PT Stevens-Johnson-Syndrom, PT Toxischer Hautausschlag
<i>ANDERE IMMUNBEDINGTE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE</i>	
Myositis	PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, PT Myositis, PT Polymyositis, PT Rhabdomyolyse
Myokarditis	PT Autoimmunmyokarditis, PT Myokarditis
Pankreatitis	PT Autoimmunpankreatitis, PT Pankreatitis, PT Pankreatitis akut
Graft-Versus-Host-Syndrom	PT Akute Graft-versus-Host-Erkrankung, PT Akute Graft-versus-Host-Erkrankung der Haut, PT Akute Graft-versus-Host-Erkrankung der Leber, PT Akute Graft-versus-Host-Erkrankung des Darms, PT Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung, PT Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung der Haut, PT Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung der Leber, PT Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung des Darms, PT Graft-versus-Host-Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, PT Graft-versus-Host-Reaktion der Leber, PT Graft-versus-Host-Reaktion der Lunge, PT Graft-versus-Host-Reaktion des Auges, PT Graft-versus-Host-Syndrom, PT Kutane Graft-versus-Host-Reaktion
Myastheniesyndrom	PT Myastheniesyndrom
Uveitis	PT Autoimmune Uveitis, PT Iritis, PT Uveitis
Vaskulitis	PT Vaskulitis, PT Vaskulitischer Ulkus

<b>Gruppierung</b>	<b>PT</b>
Andere	PT Autoimmunerkrankung, PT Entmarkung, PT Enzephalitis, PT Enzephalopathie, PT Guillain-Barré-Syndrom, PT Hämolytische Anämie, PT Histiozytäre nekrotisierende Lymphadenitis, PT Immunthrombozytopenische Purpura, PT Myasthenia gravis, PT Psoriasis, PT Rheumatoide Arthritis, PT Sarkoidose, PT Sjögren Syndrom, PT Systemischer Lupus erythematoses, PT Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom, PT Vitiligo
Die zu berücksichtigenden PT wurden im Rahmen des Safety-Reviews festgelegt (Liste der Tier 1 AEs) und unterliegen regelmäßigen Prüfungen [58].	

**Anhang 4-H: Weitere Analysen der Studie JAVELIN Renal 101, die aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht in Abschnitt 4.3.1 dargestellt sind**

**H.1 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, die in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 nicht dargestellt wurden**

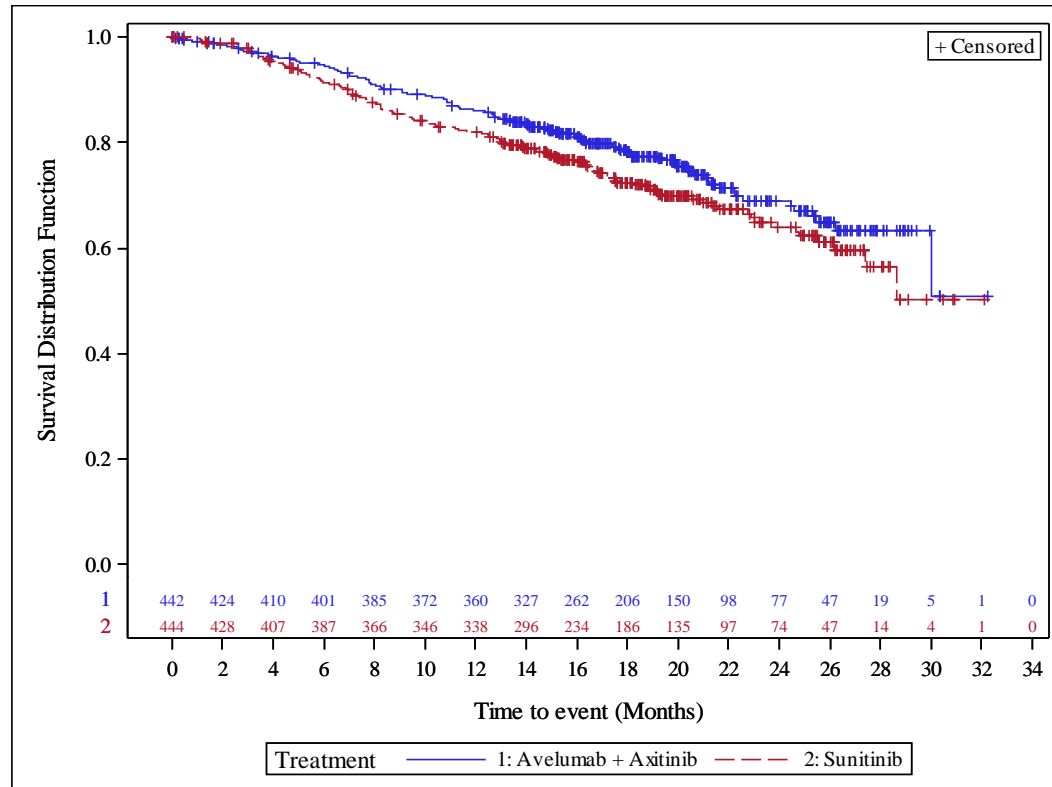


Abbildung 15 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

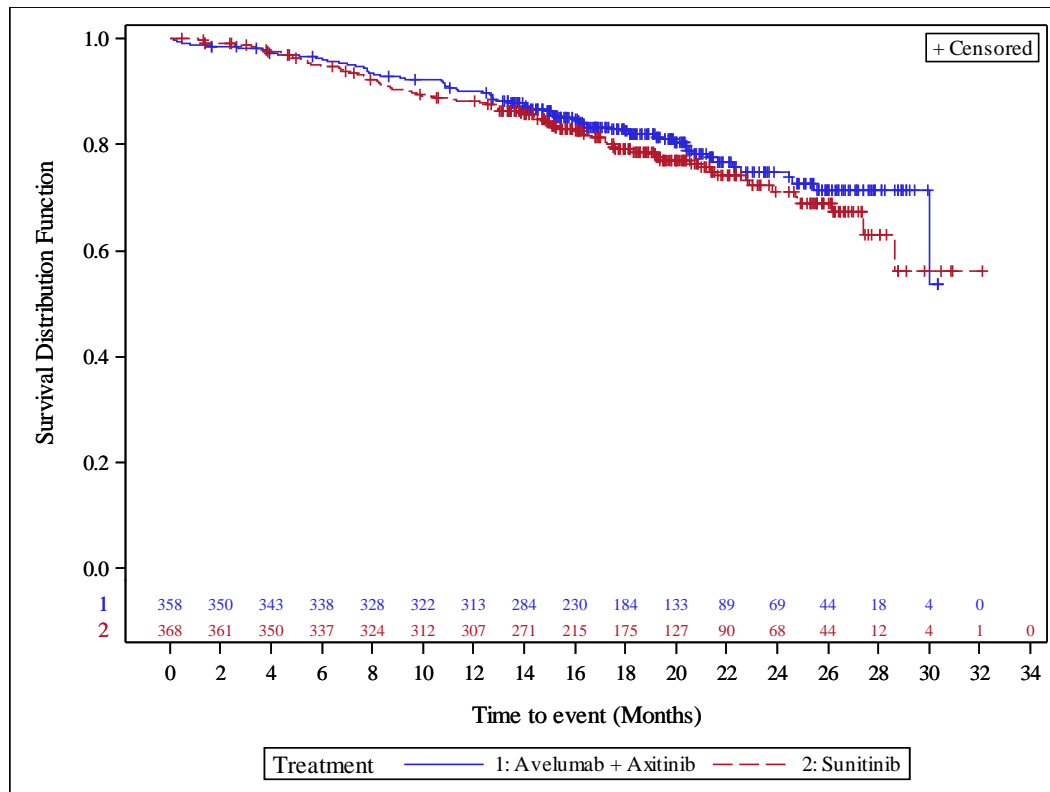


Abbildung 16 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Per-Protocol-Population) der Studie JAVELIN Renal 101

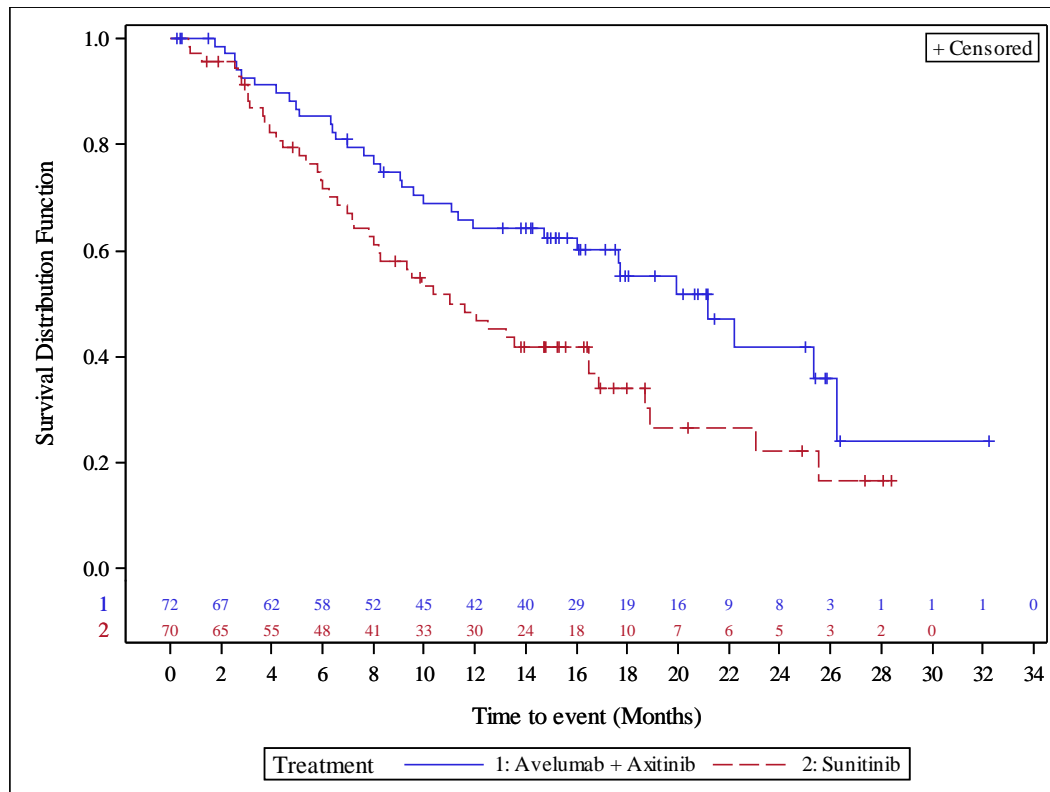


Abbildung 17 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Per-Protocol-Population) der Studie JAVELIN Renal 101



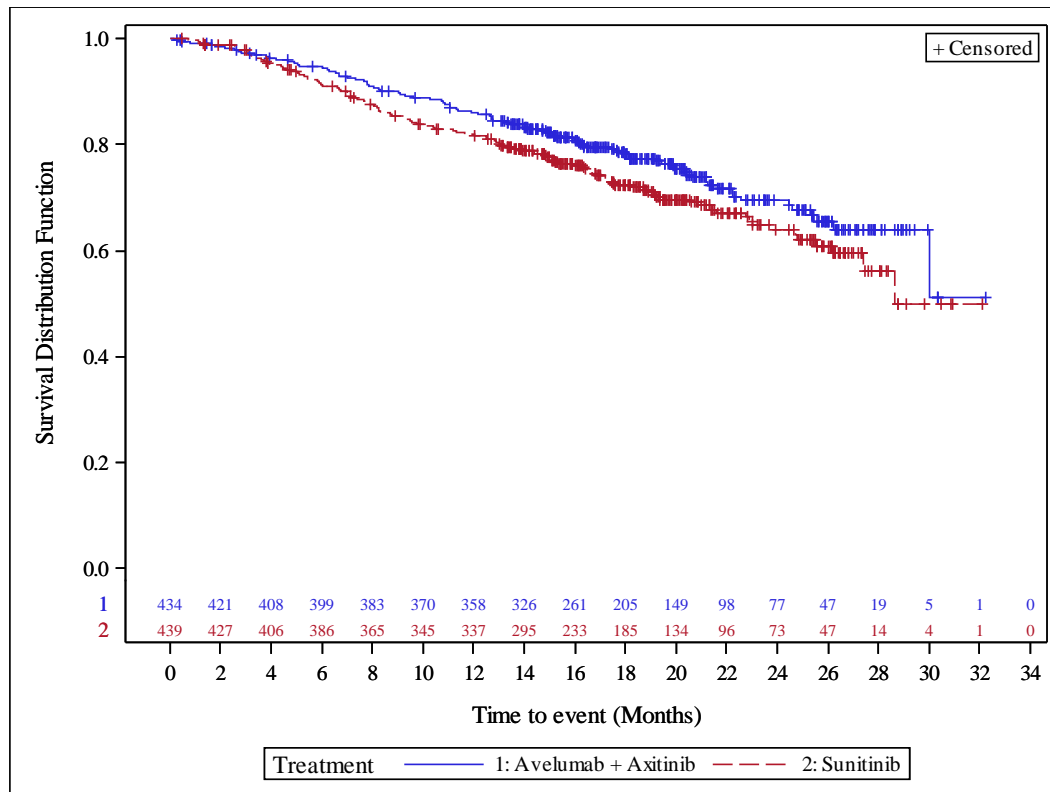


Abbildung 18 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation (Per-Protocol-Population) der Studie JAVELIN Renal 101

### H.2 Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben

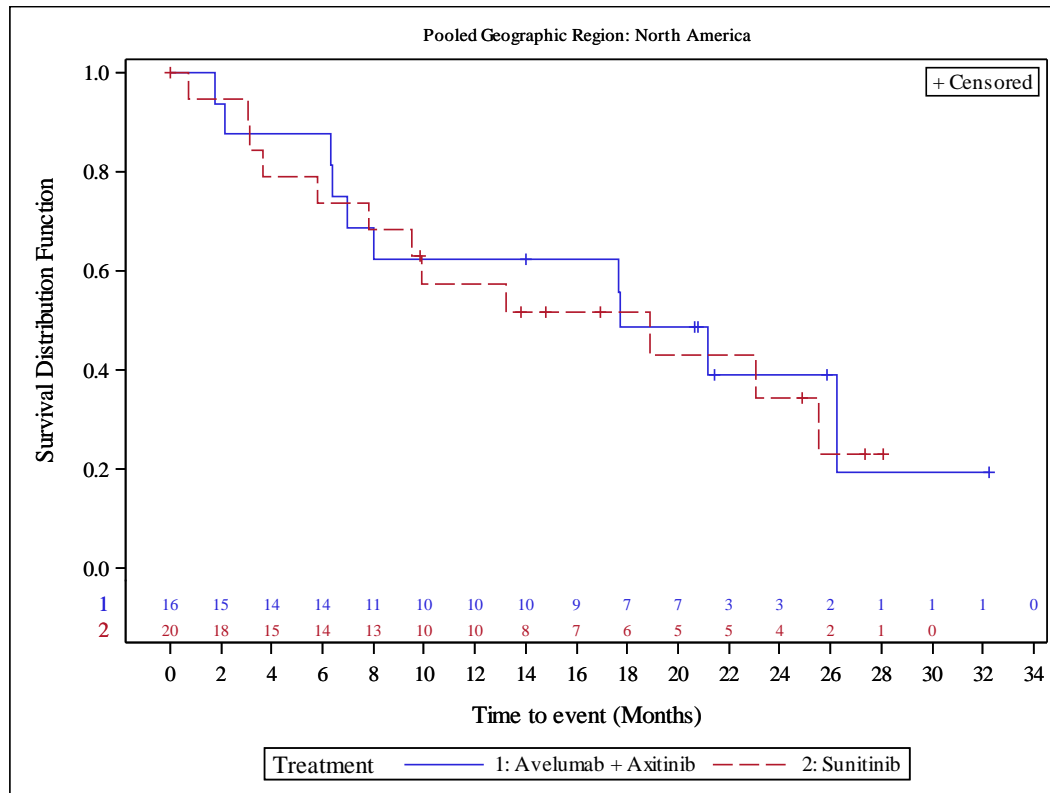


Abbildung 19 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 – Subgruppe Geografische Region (alternative Einteilung): Nordamerika

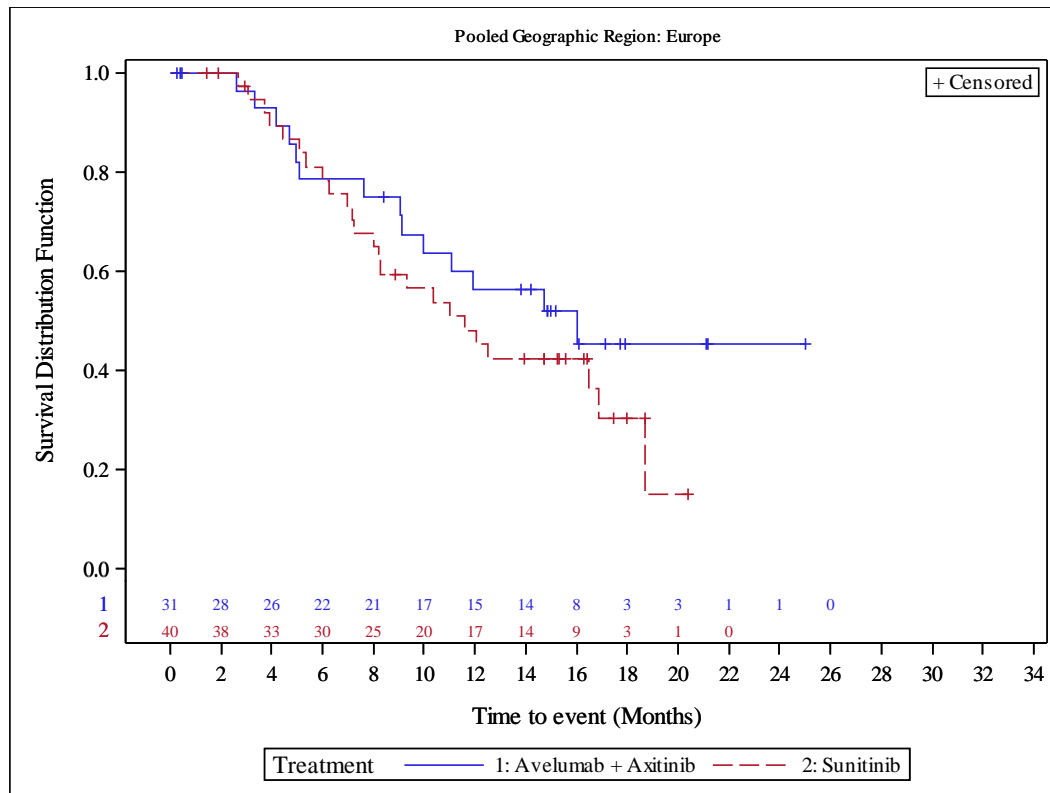


Abbildung 20 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 – Subgruppe Geografische Region (alternative Einteilung): Europa

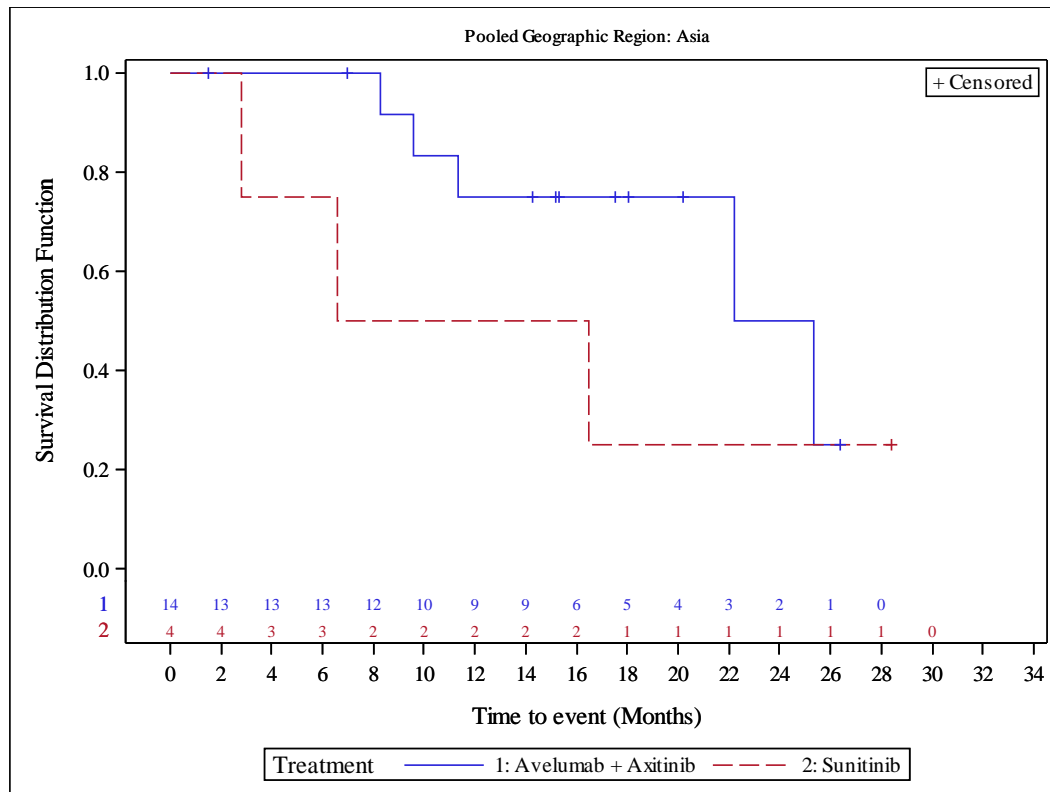


Abbildung 21 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 – Subgruppe Geografische Region (alternative Einteilung): Asien

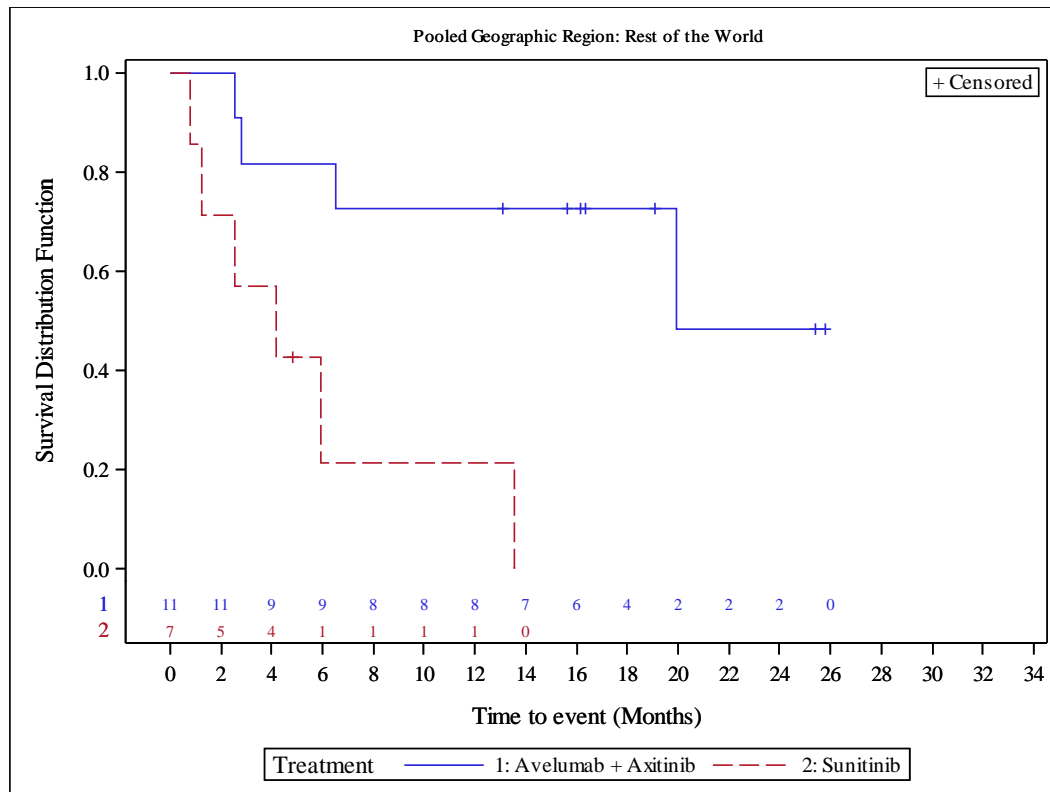


Abbildung 22 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 – Subgruppe Geografische Region (alternative Einteilung): Restliche Länder

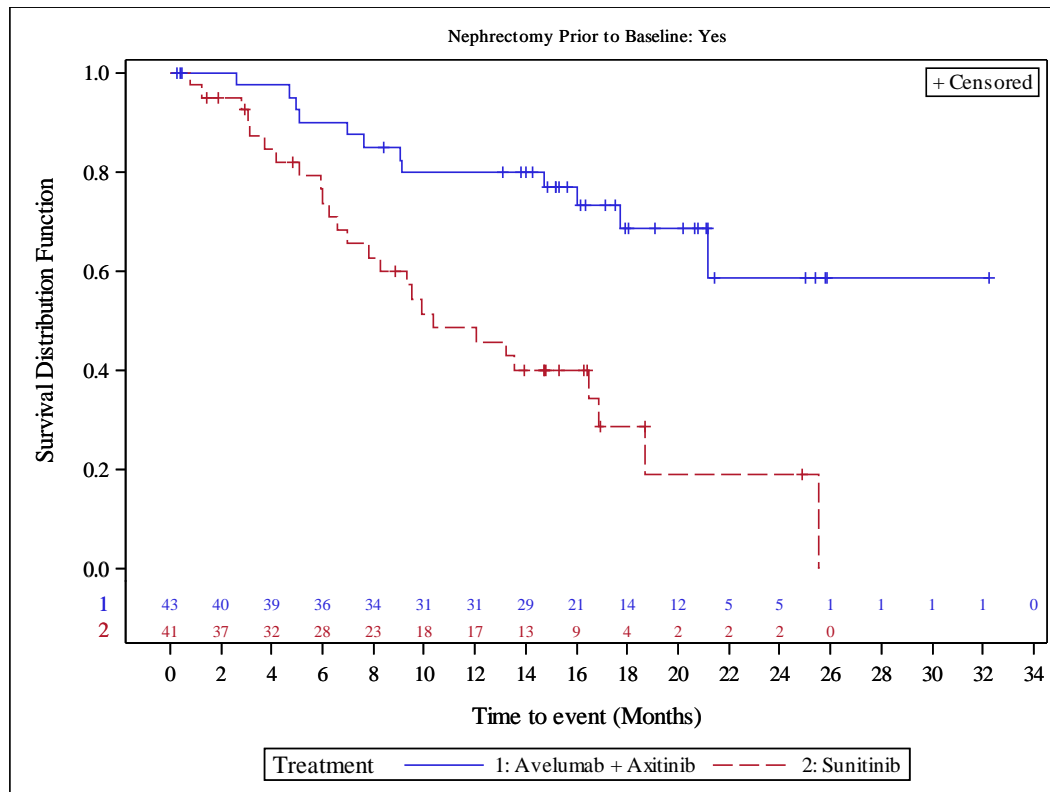


Abbildung 23 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 – Subgruppe Vorausgegangene Nephrektomie: Ja

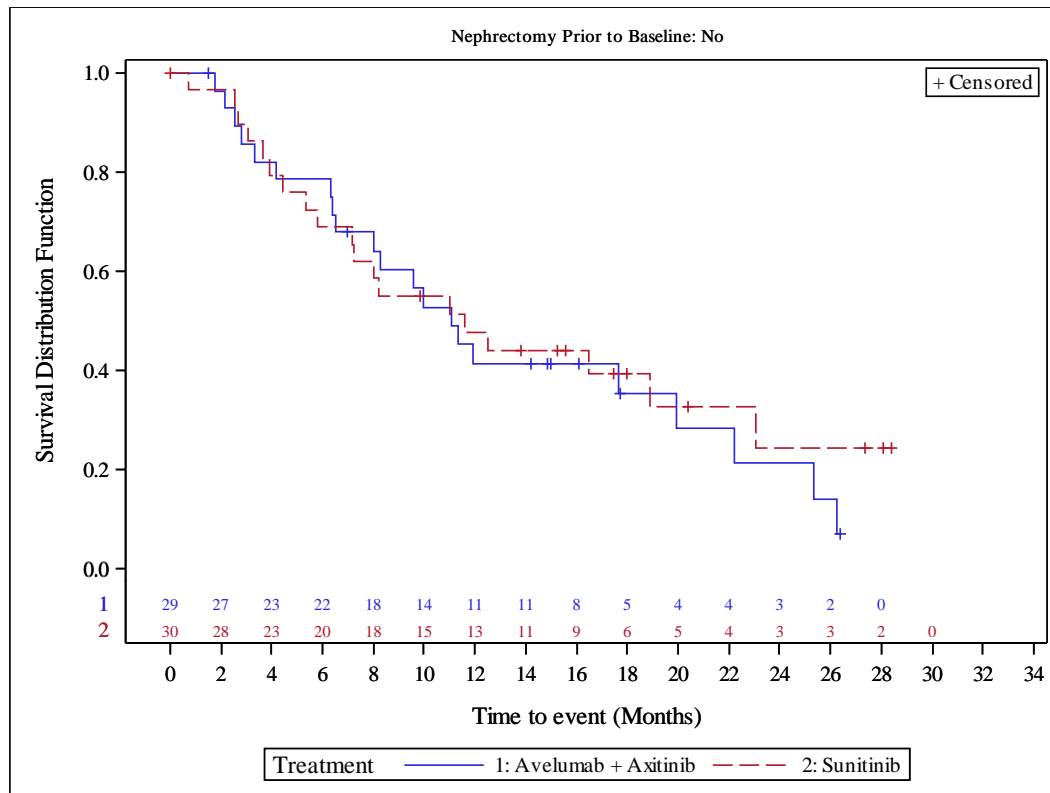


Abbildung 24 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 – Subgruppe Vorausgegangene Nephrektomie: Nein

**H.3 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben, die in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 nicht dargestellt wurden**

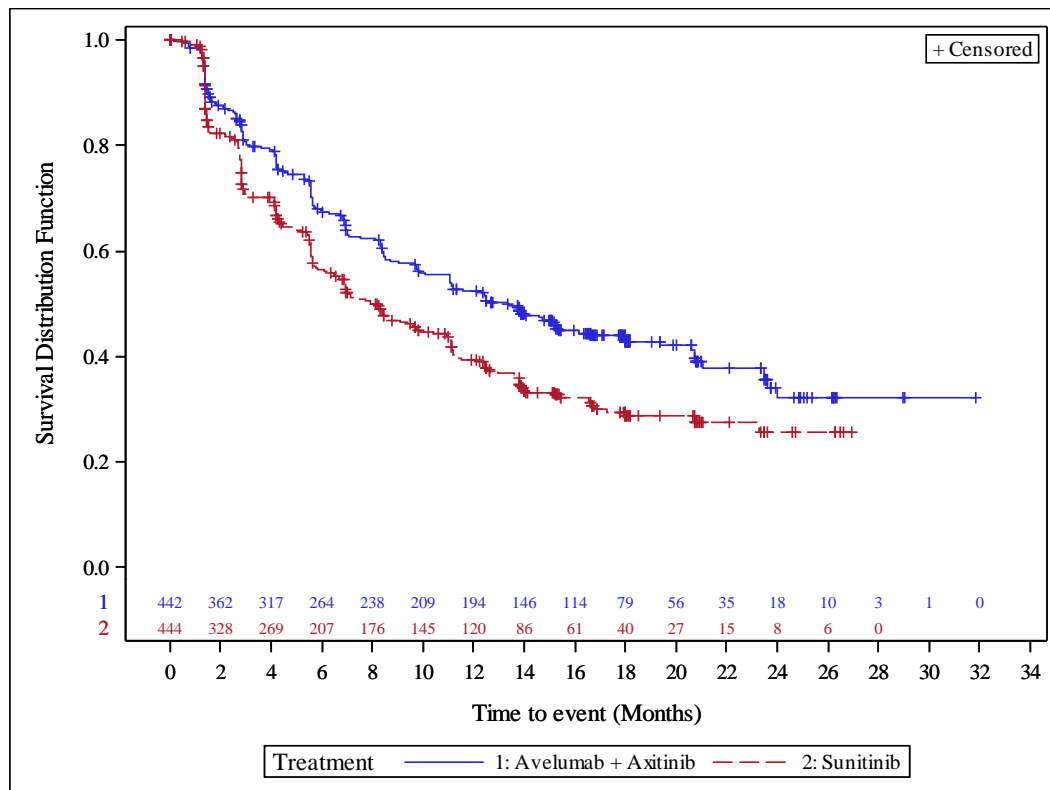


Abbildung 25 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101



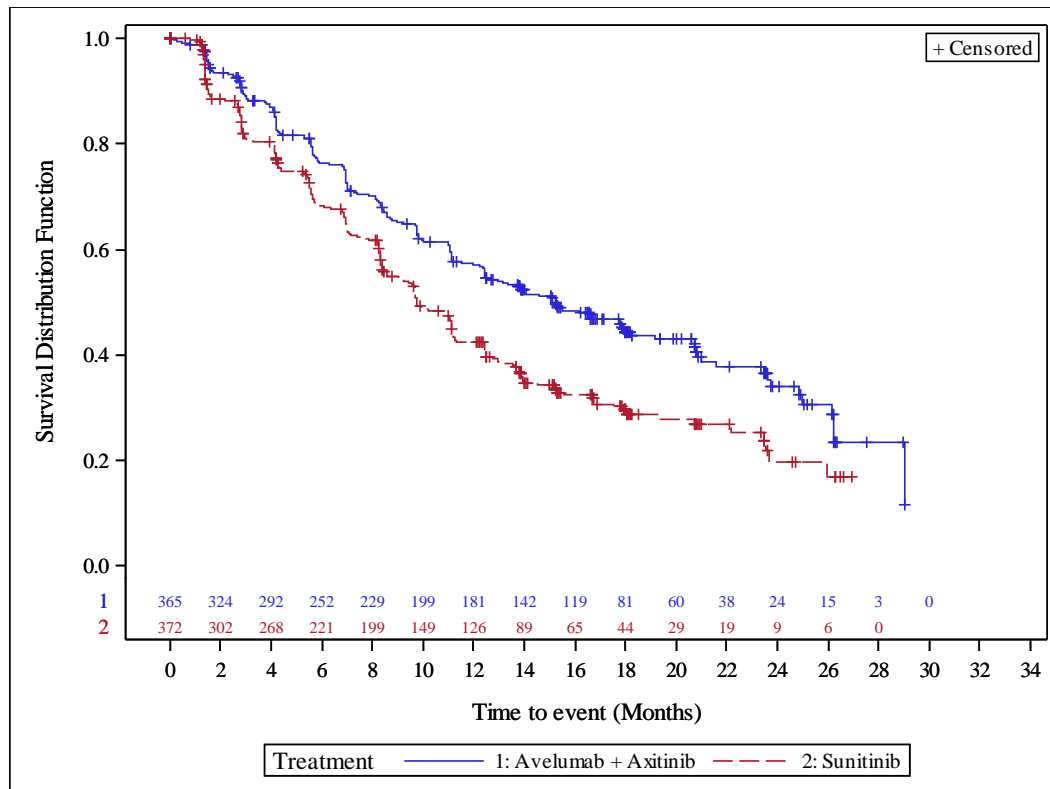


Abbildung 26 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Prüfarztbewertung in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

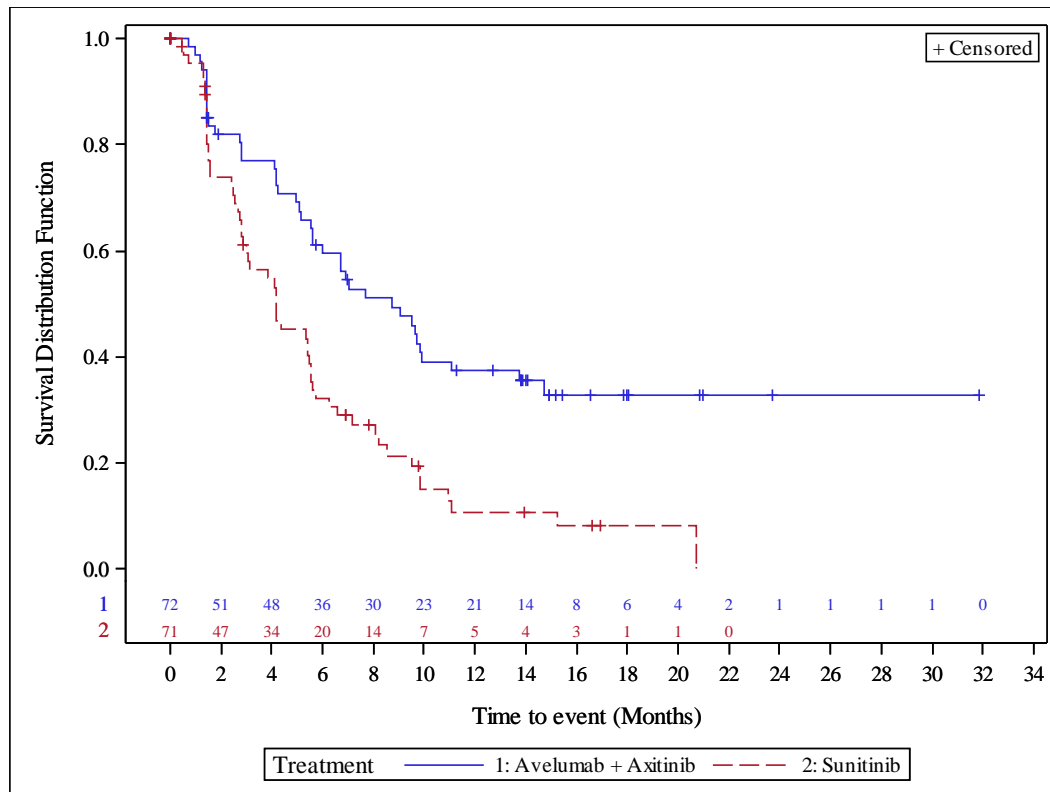


Abbildung 27 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Prüfarztbewertung in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

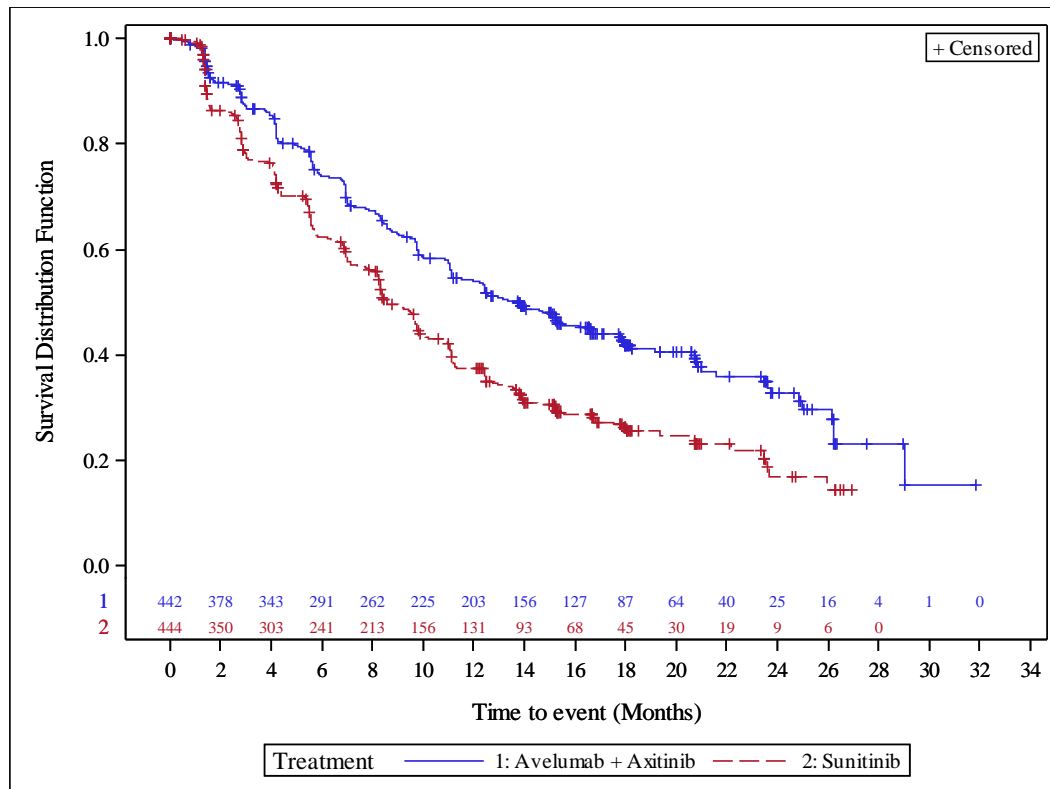


Abbildung 28 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Prüfarztbewertung in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

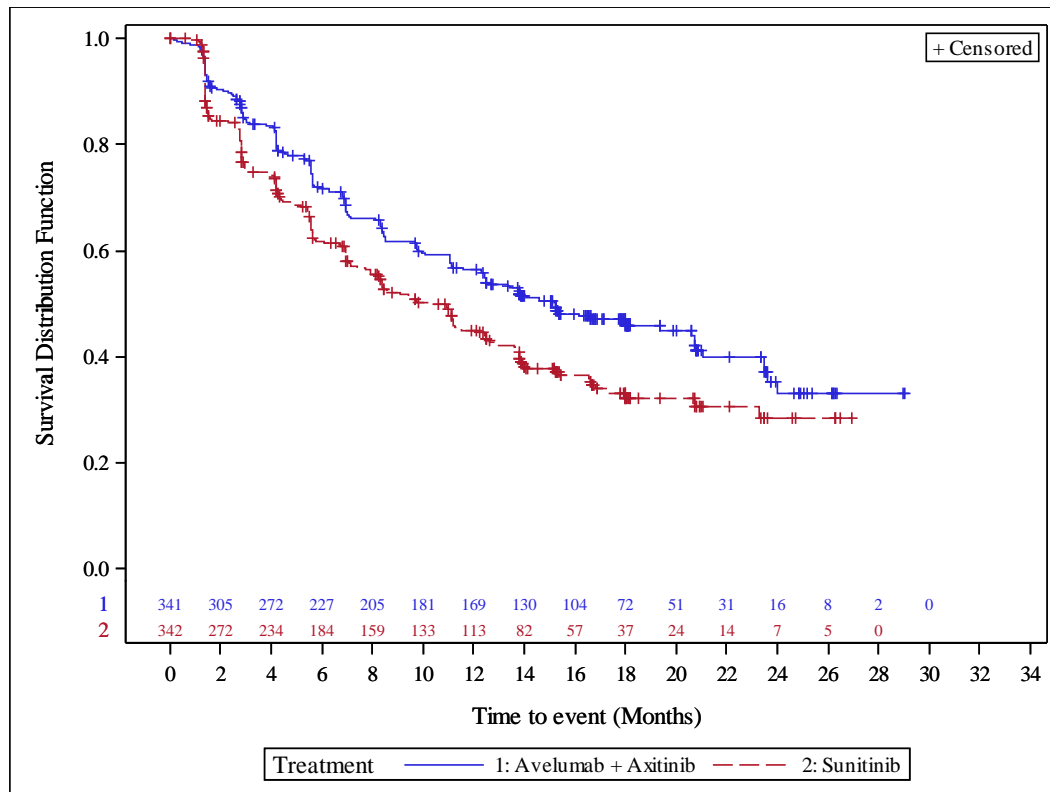


Abbildung 29 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Per-Protocol-Population) der Studie JAVELIN Renal 101

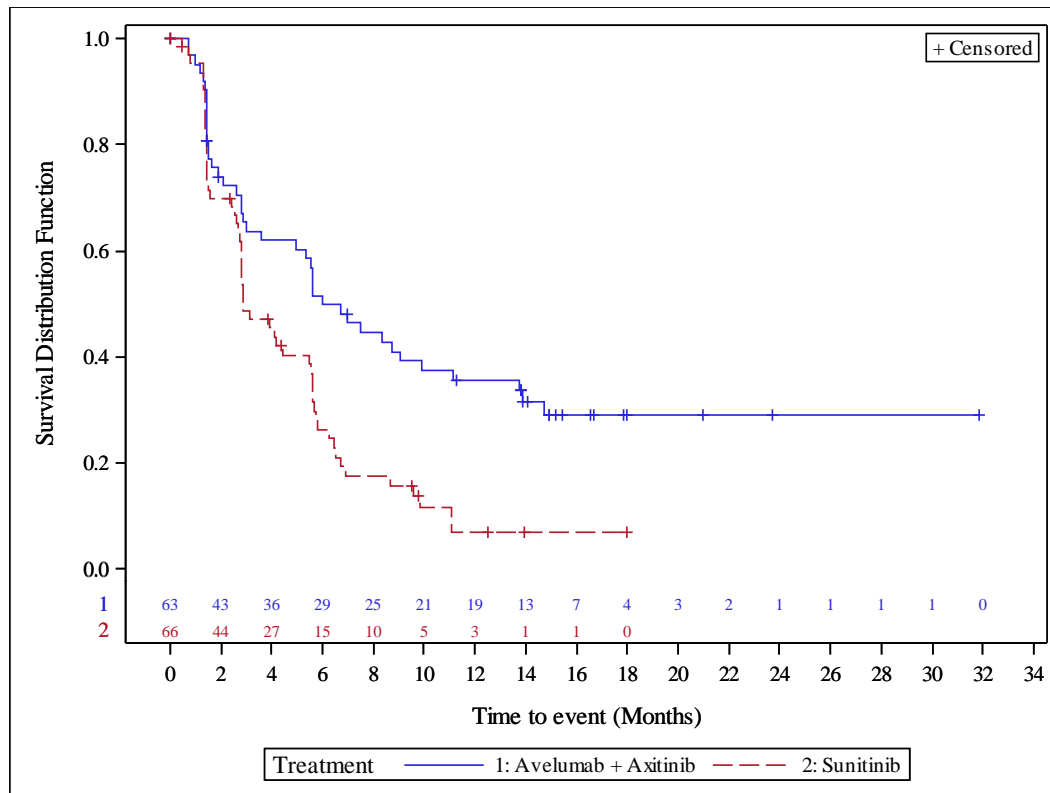


Abbildung 30 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Per-Protocol-Population) der Studie JAVELIN Renal 101

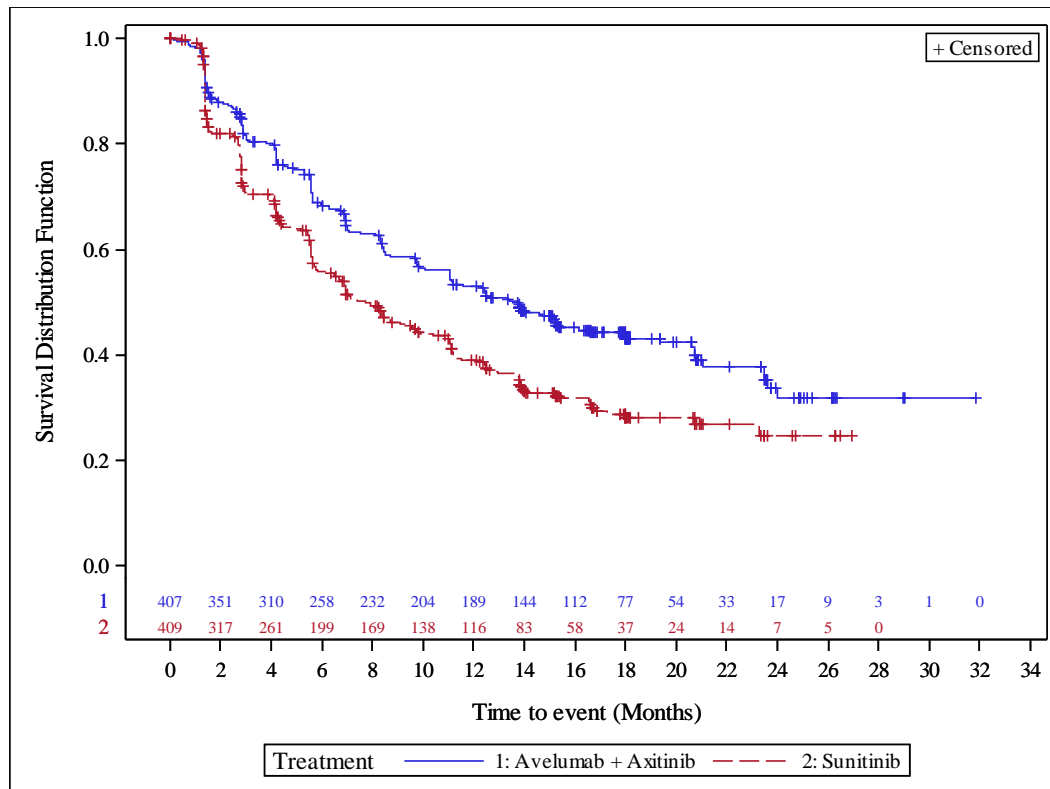


Abbildung 31 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben in der Gesamtpopulation (Per-Protocol-Population) der Studie JAVELIN Renal 101

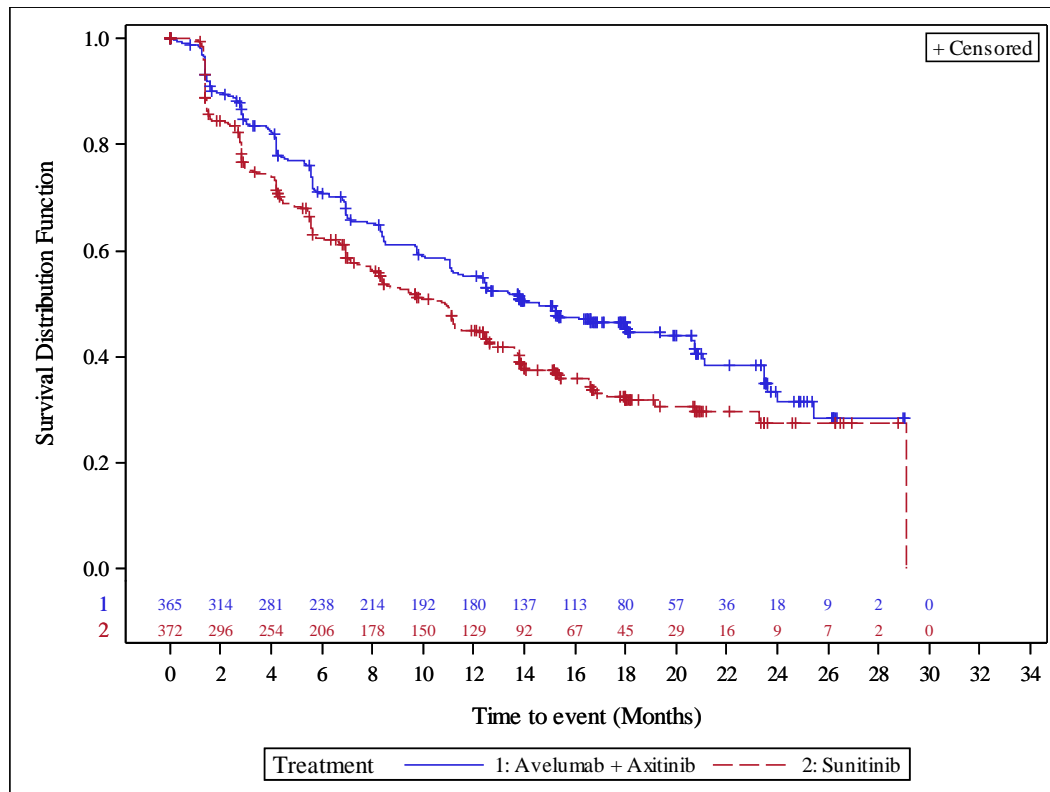


Abbildung 32 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Analyse ohne Berücksichtigung von Folgetherapien als Zensierungsgrund in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

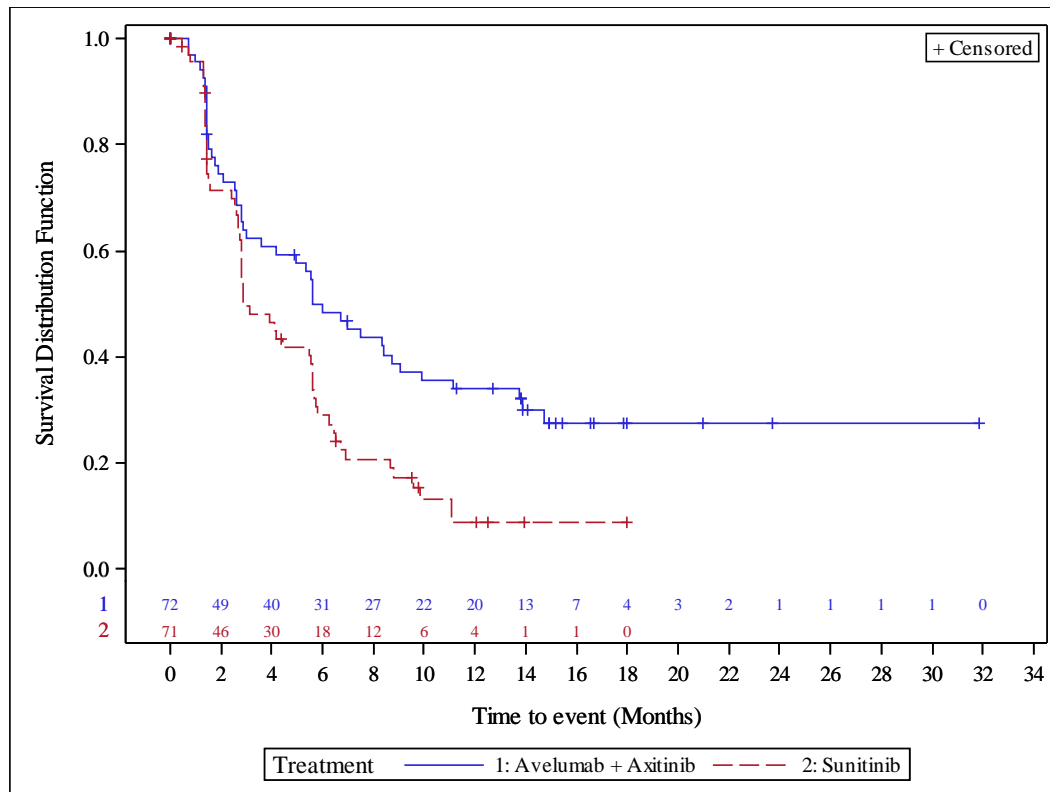


Abbildung 33 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Analyse ohne Berücksichtigung von Folgetherapien als Zensierungsgrund in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101



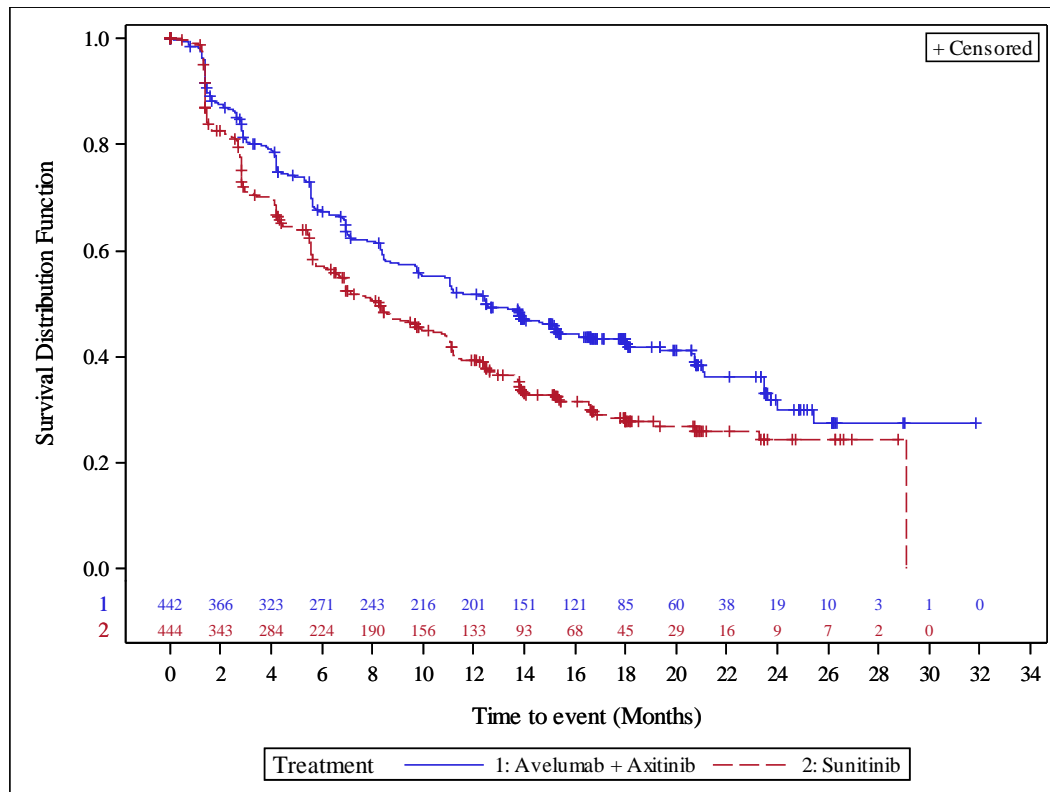


Abbildung 34 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Analyse ohne Berücksichtigung von Folgetherapien als Zensierungsgrund in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

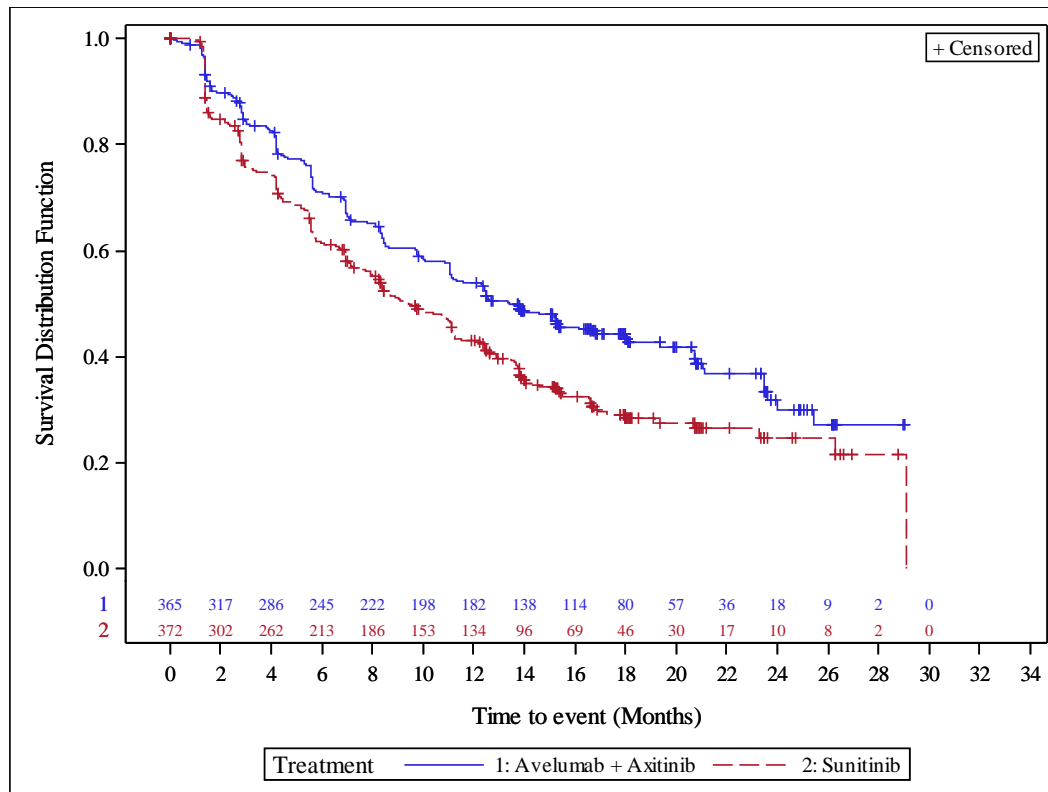


Abbildung 35 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Analyse mit Berücksichtigung aller Progressionen und Todesfälle als Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

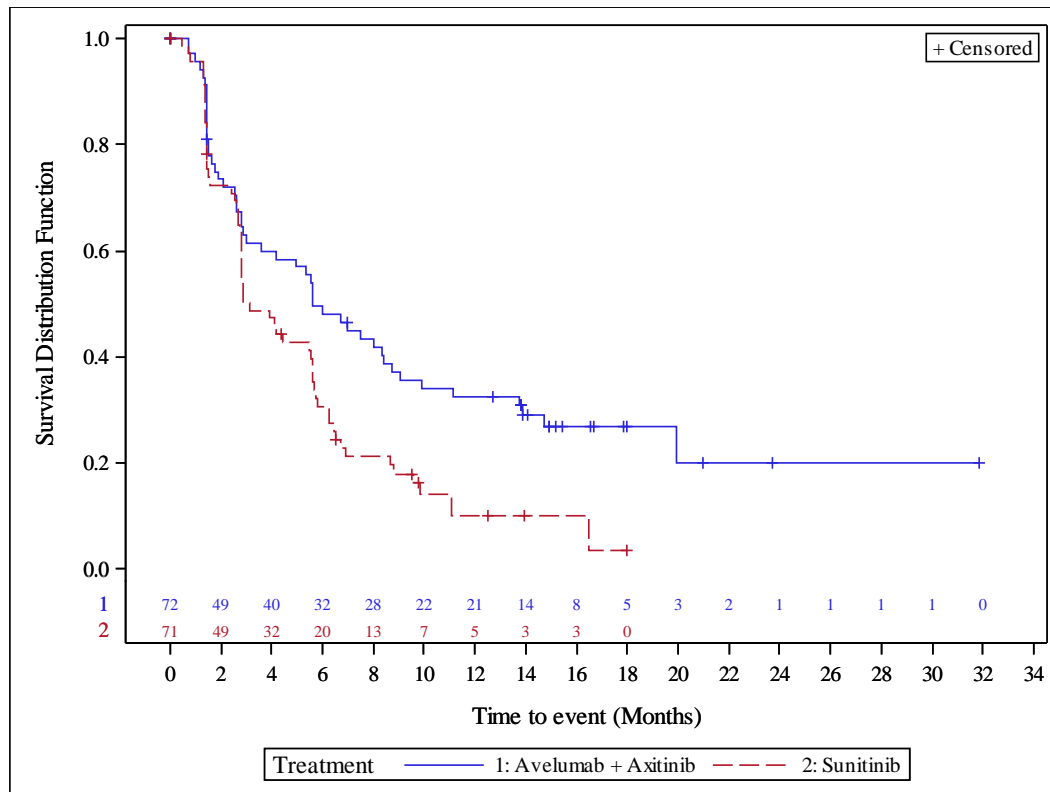


Abbildung 36 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Analyse mit Berücksichtigung aller Progressionen und Todesfälle als Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

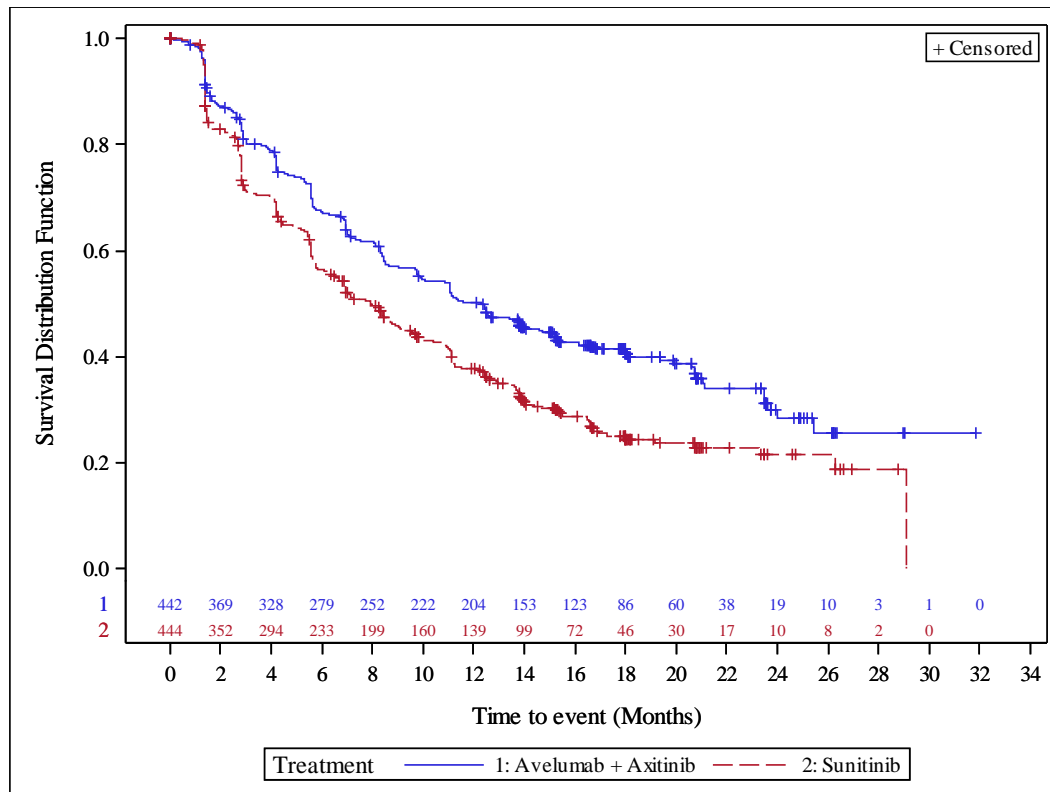


Abbildung 37 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Analyse mit Berücksichtigung aller Progressionen und Todesfälle als Ereignis in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

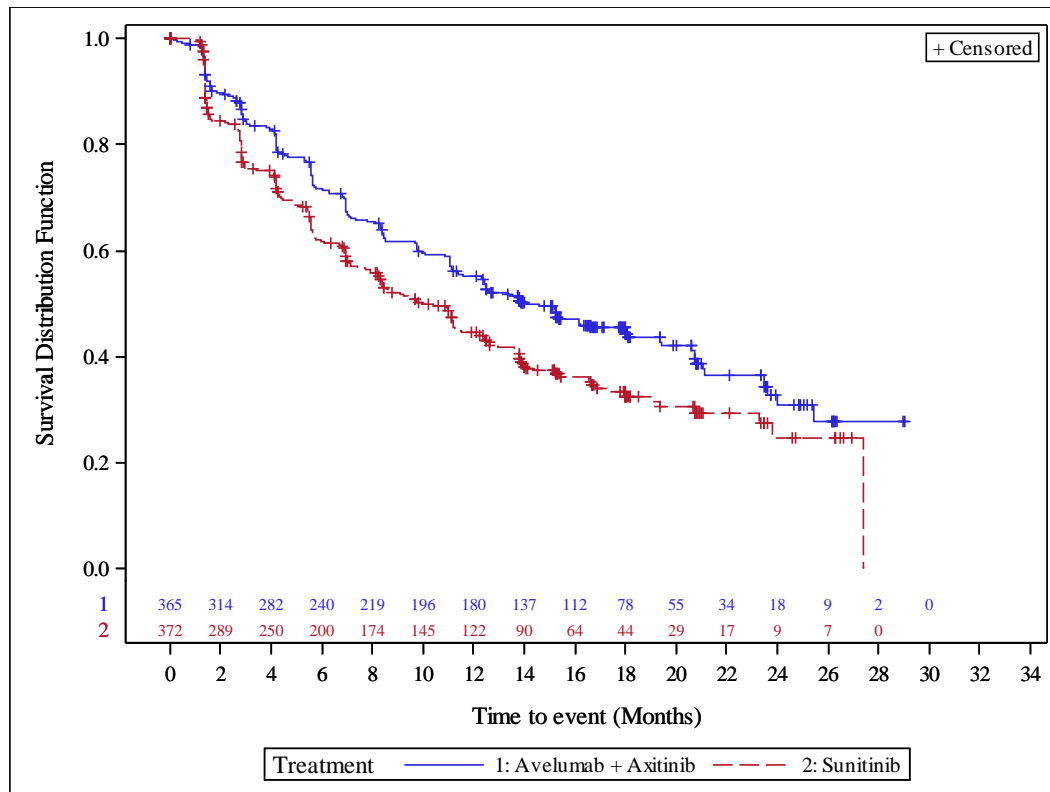


Abbildung 38 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Analyse mit Berücksichtigung aller Todesfälle als Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

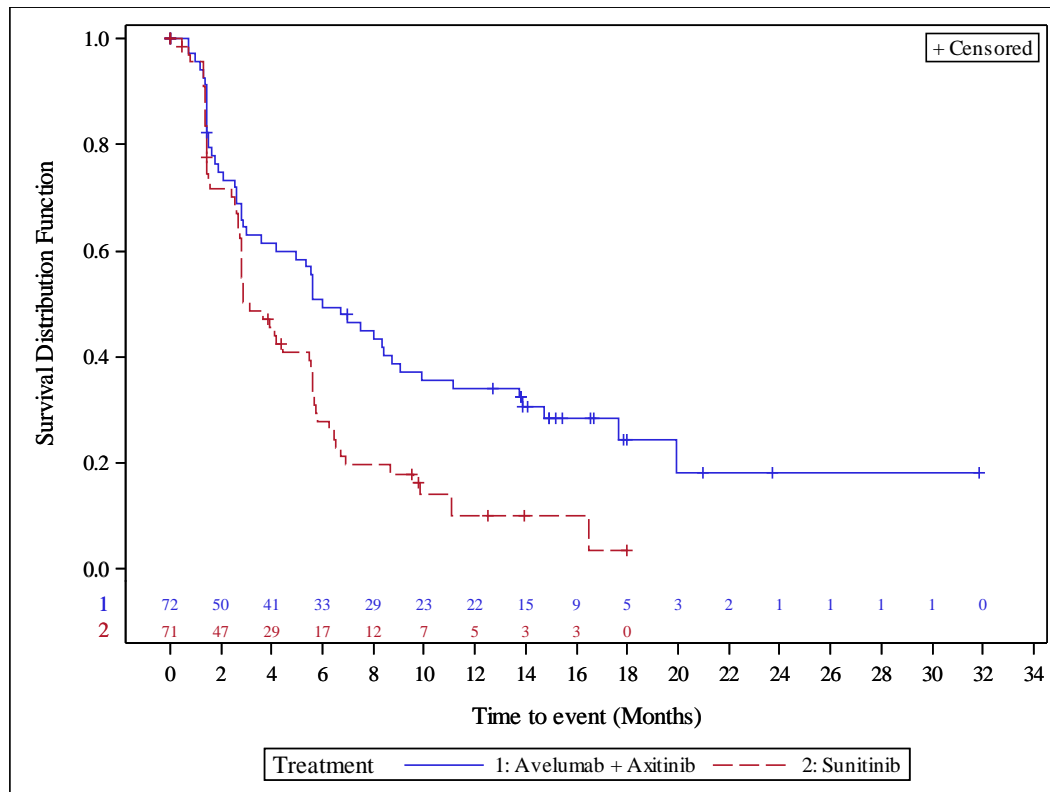


Abbildung 39 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Analyse mit Berücksichtigung aller Todesfälle als Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

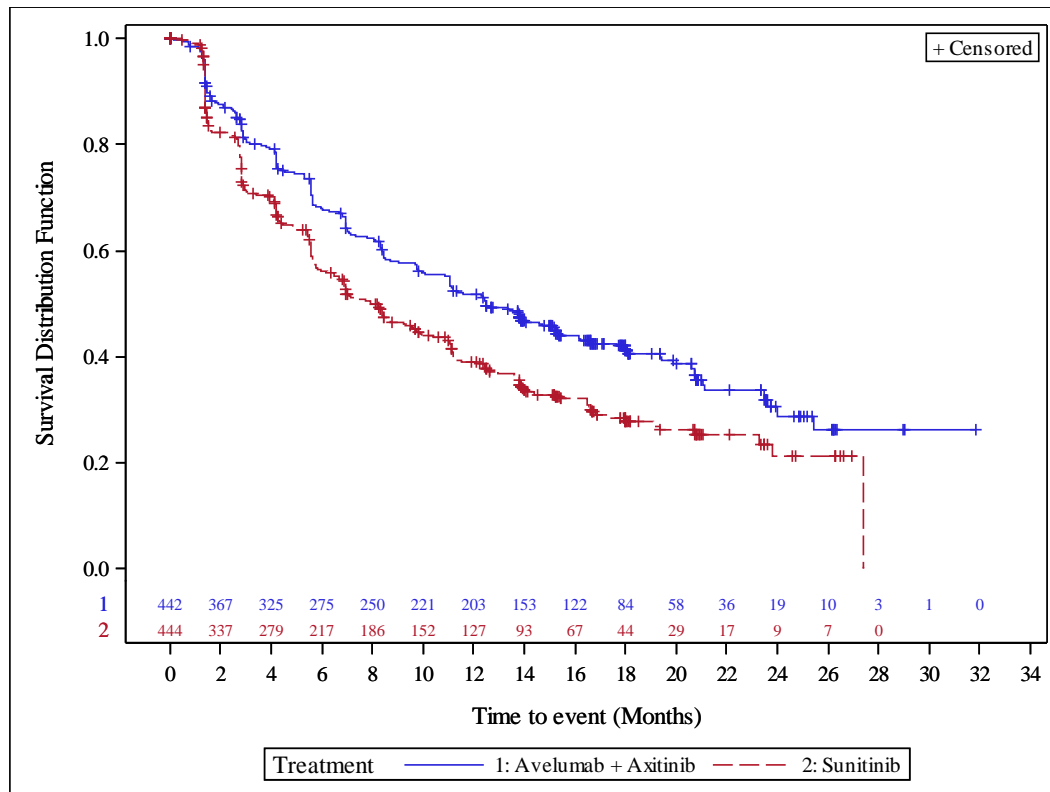


Abbildung 40 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben basierend auf der Analyse mit Berücksichtigung aller Todesfälle als Ereignis in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

**H.4 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie**

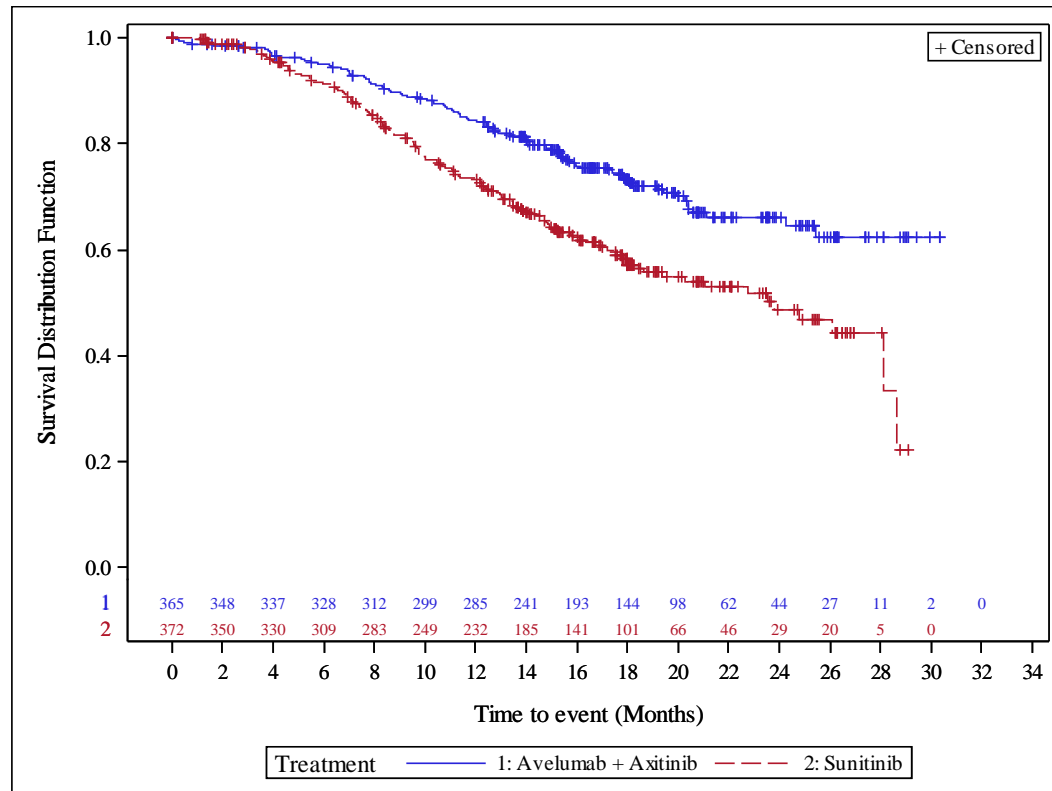


Abbildung 41 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101



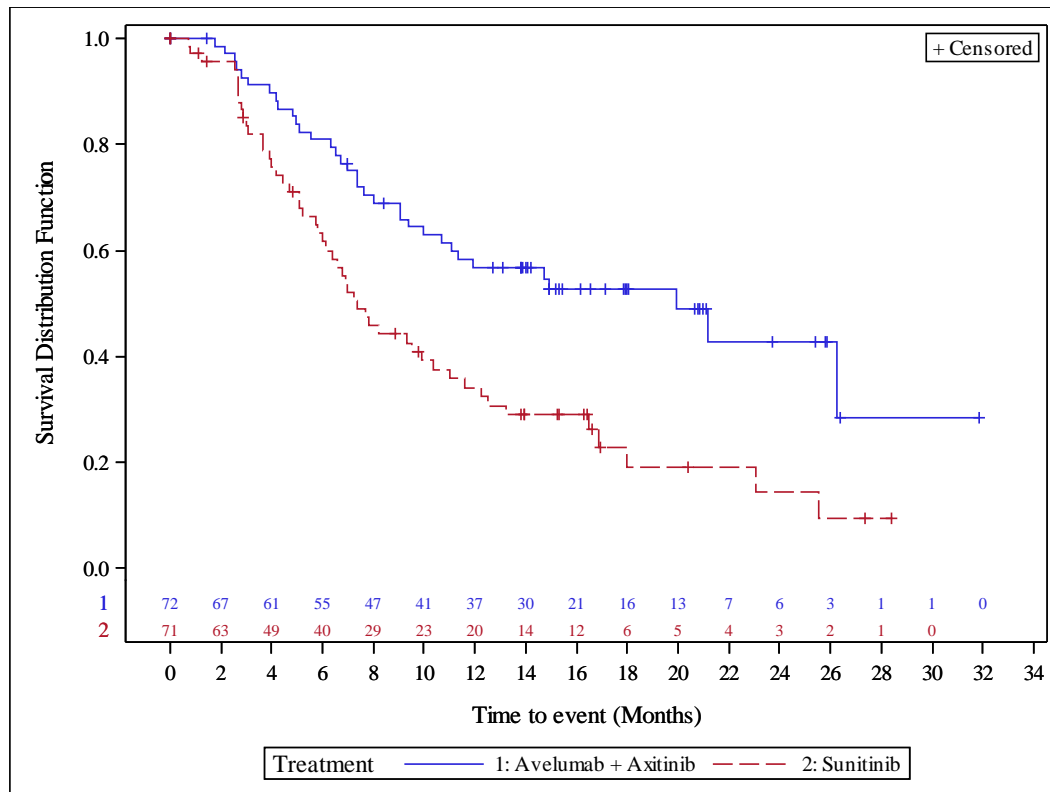


Abbildung 42 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

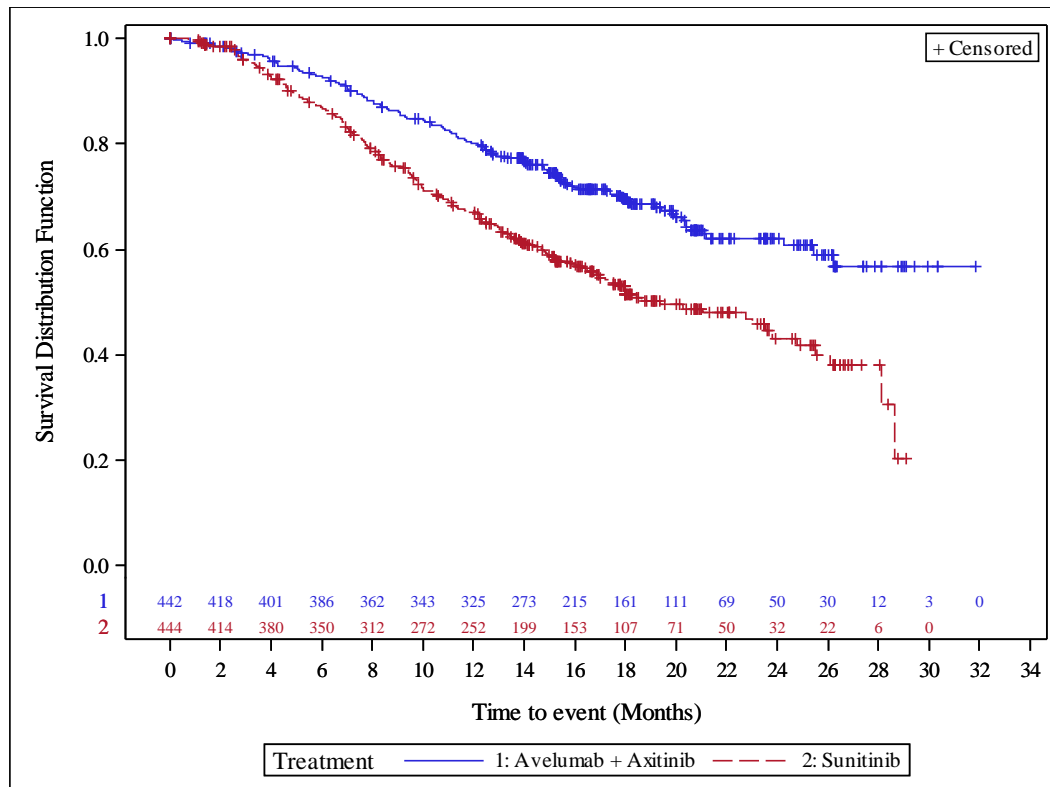


Abbildung 43 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

### H.5 Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalysen zum Progressionsfreien Überleben

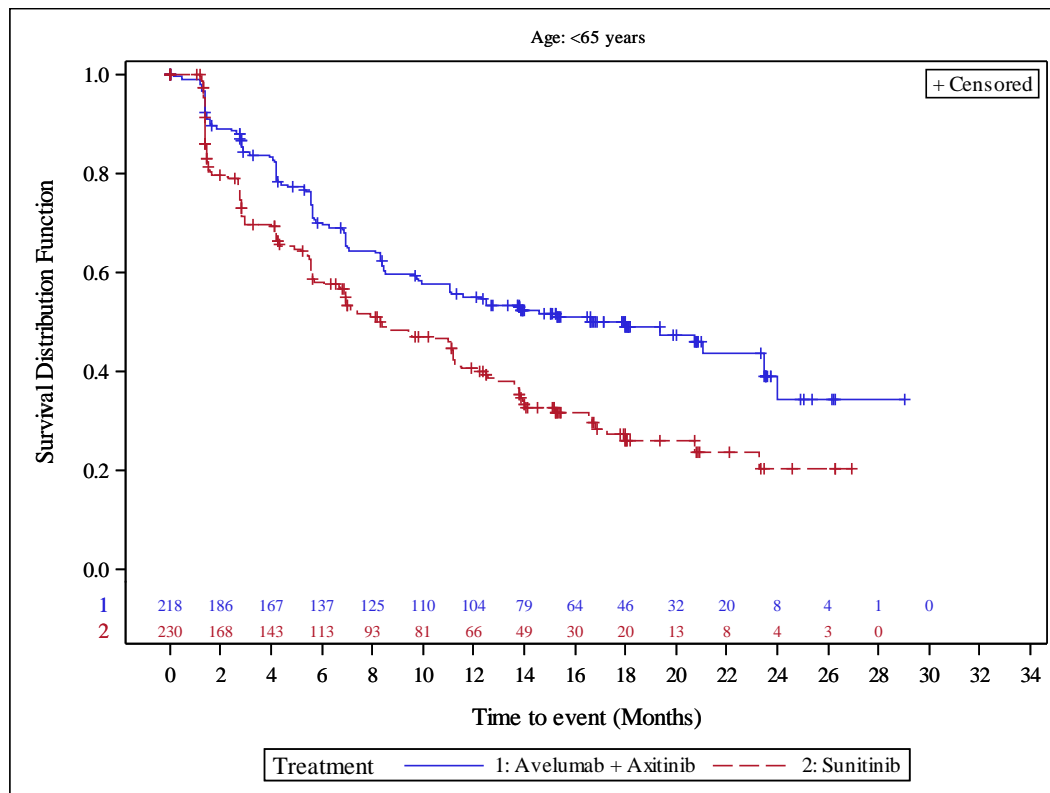


Abbildung 44 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 – Subgruppe Alter <65 Jahre

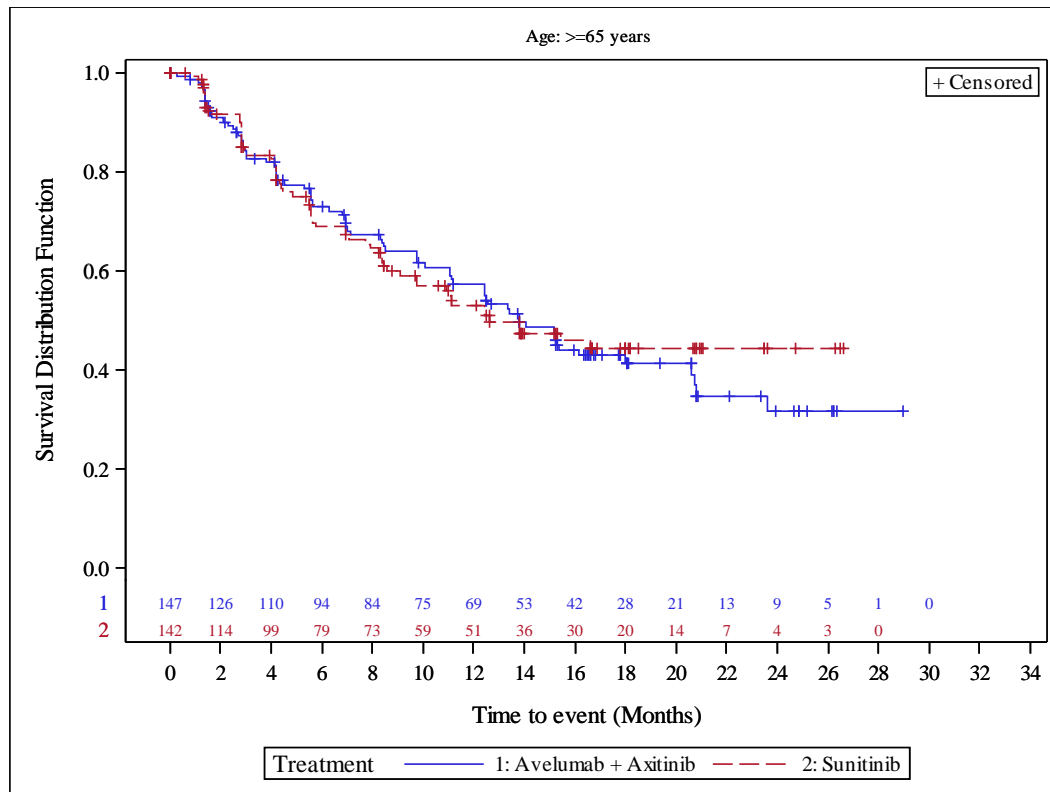


Abbildung 45 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Progressionsfreies Überleben in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 – Subgruppe Alter ≥65 Jahre

**H.6 Deskriptive Verlaufsdarstellung der EQ-5D VAS (Gesamtpopulation)**

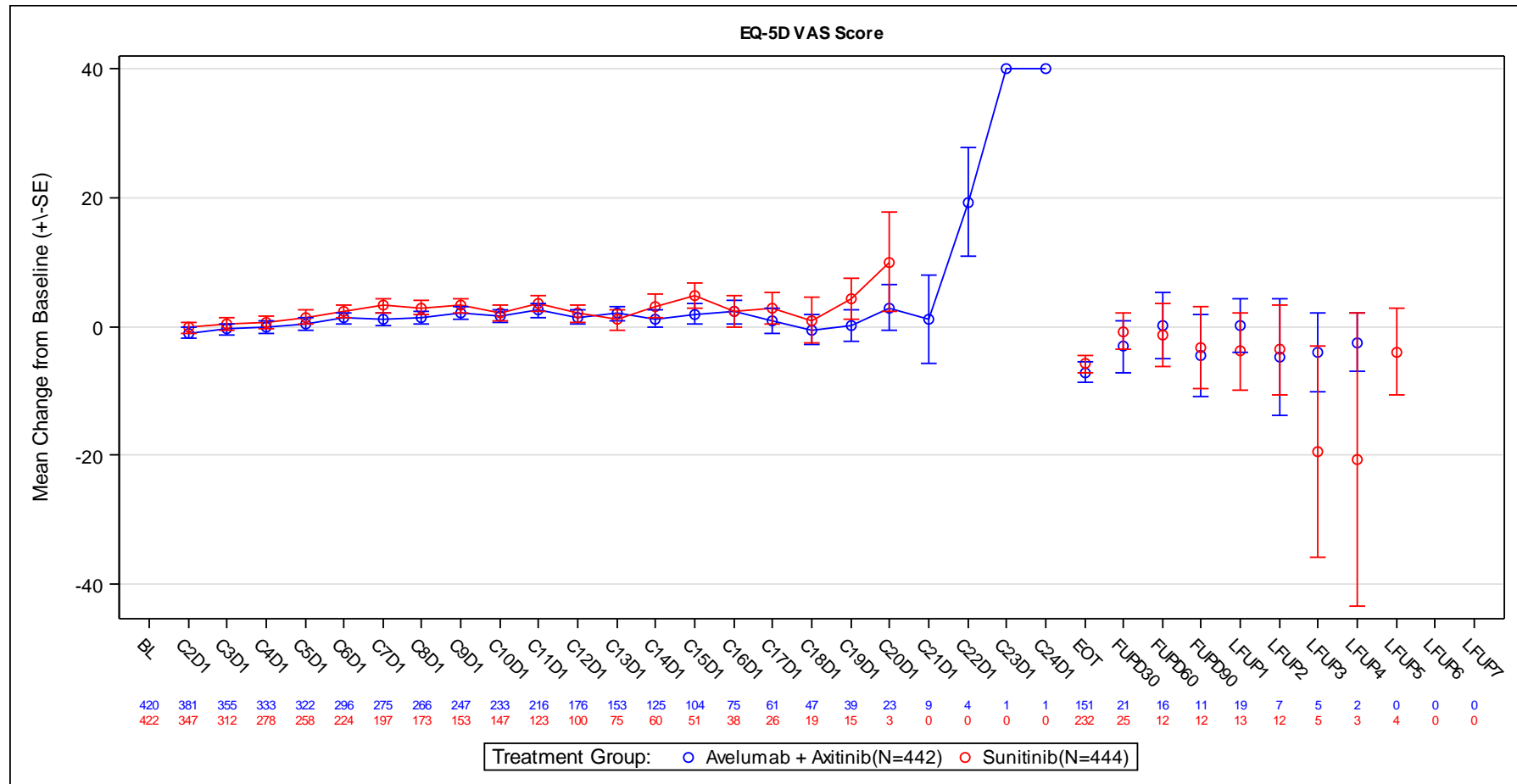


Abbildung 46 (Anhang): Verlaufsdarstellung für die EQ-5D VAS in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung der EQ-5D VAS gegenüber Studienbeginn)

Hinweis: Positive Werte entsprechen einer Verbesserung des Gesundheitszustands.

BL: Baseline; C: Zyklus; D: Tag; EOT: Behandlungsende; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; FUP: Short-Term-Follow-up; LFUP: Long-Term-Follow-up; SE: Standardfehler.

**H.7 Kaplan-Meier-Kurven für die Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt EQ-5D VAS**

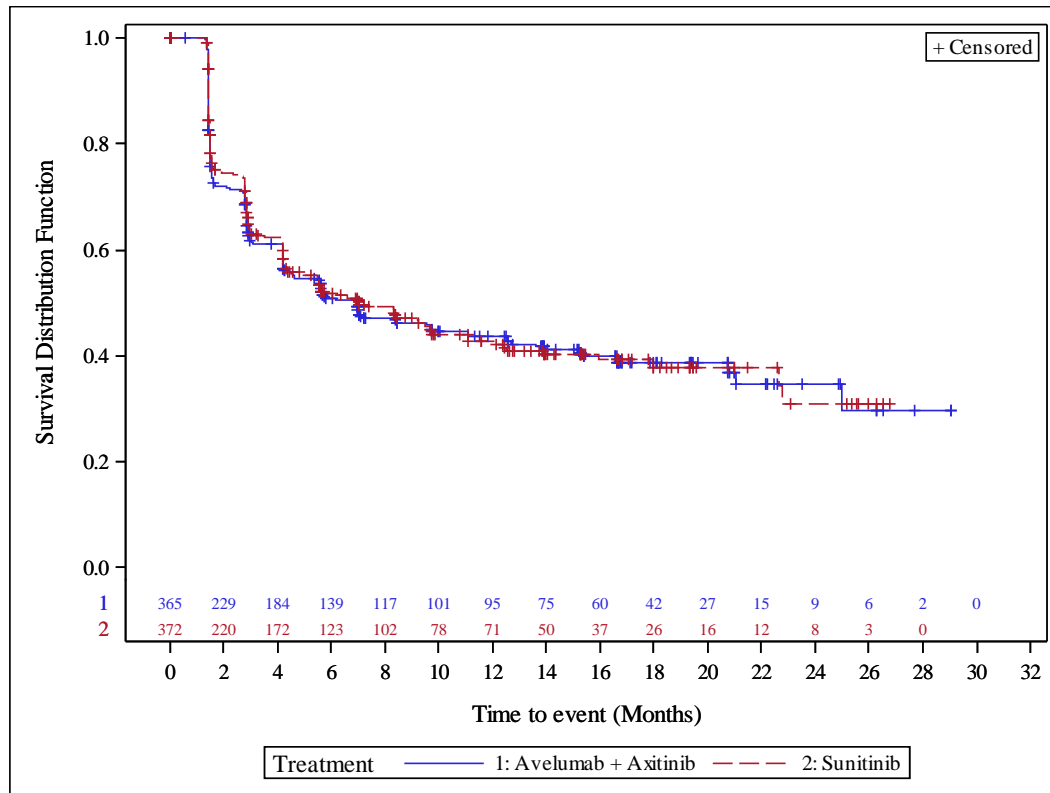


Abbildung 47 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um eine MID von 7 Punkten in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101  
 EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; MID: Minimal Important Difference.

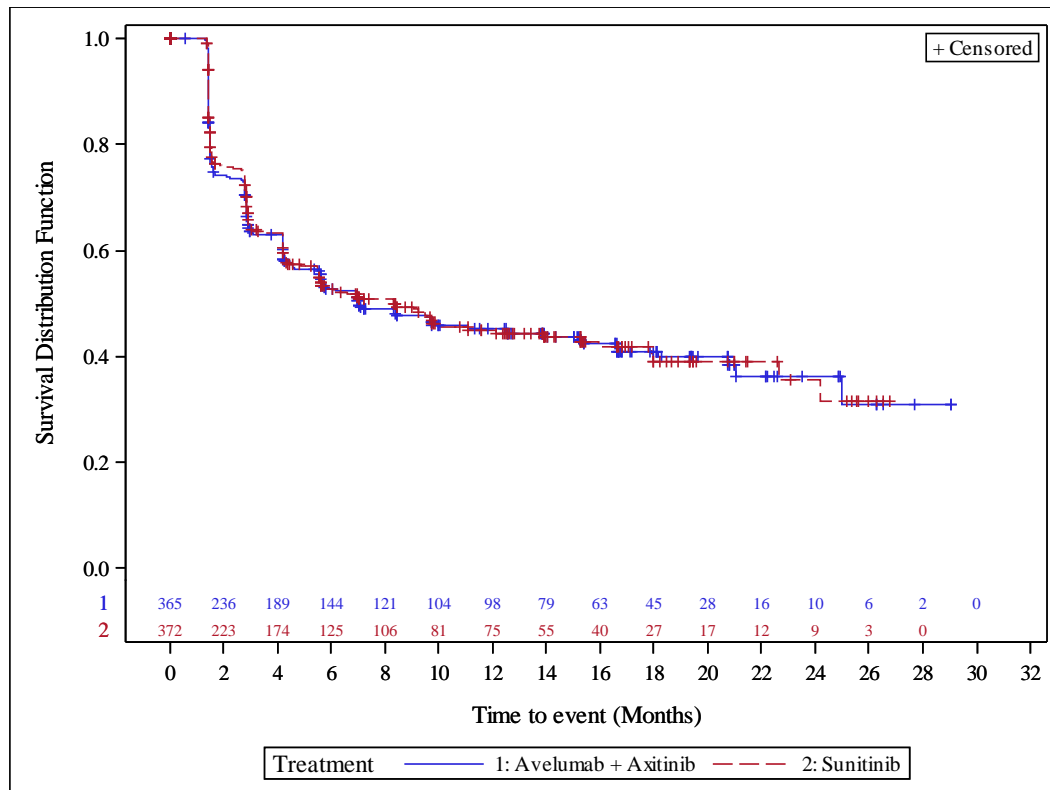


Abbildung 48 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um eine MID von 10 Punkten in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101  
 EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; MID: Minimal Important Difference.

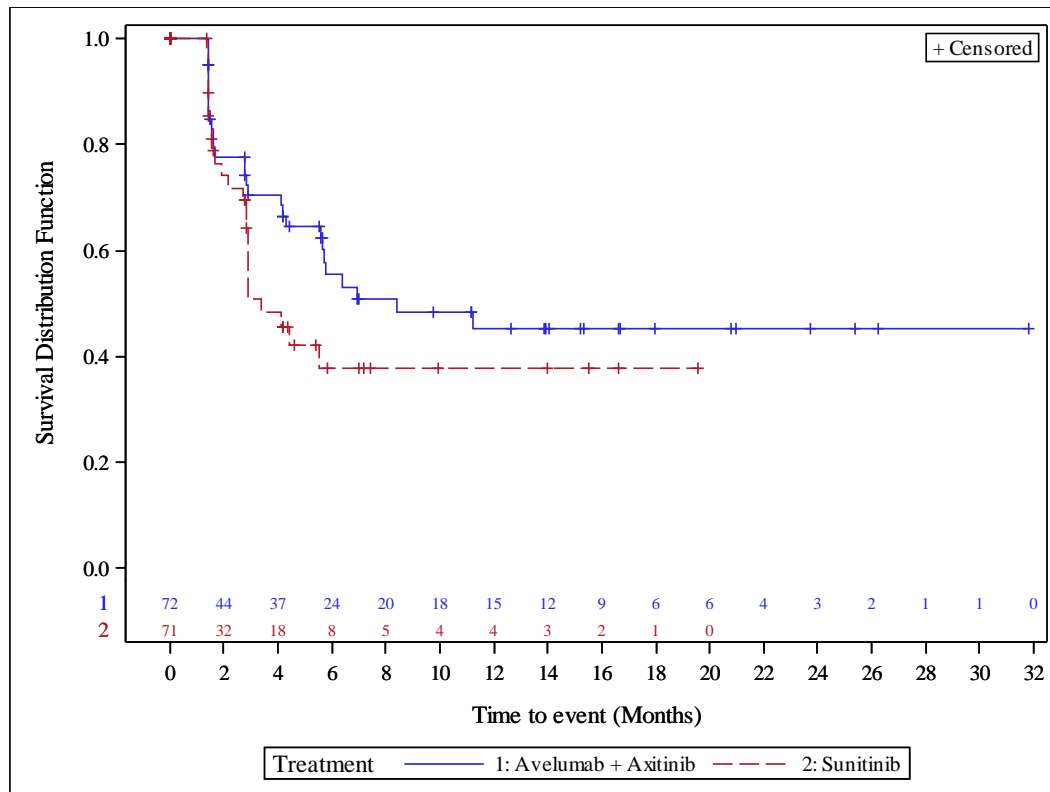


Abbildung 49 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um eine MID von 7 Punkten in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; MID: Minimal Important Difference.



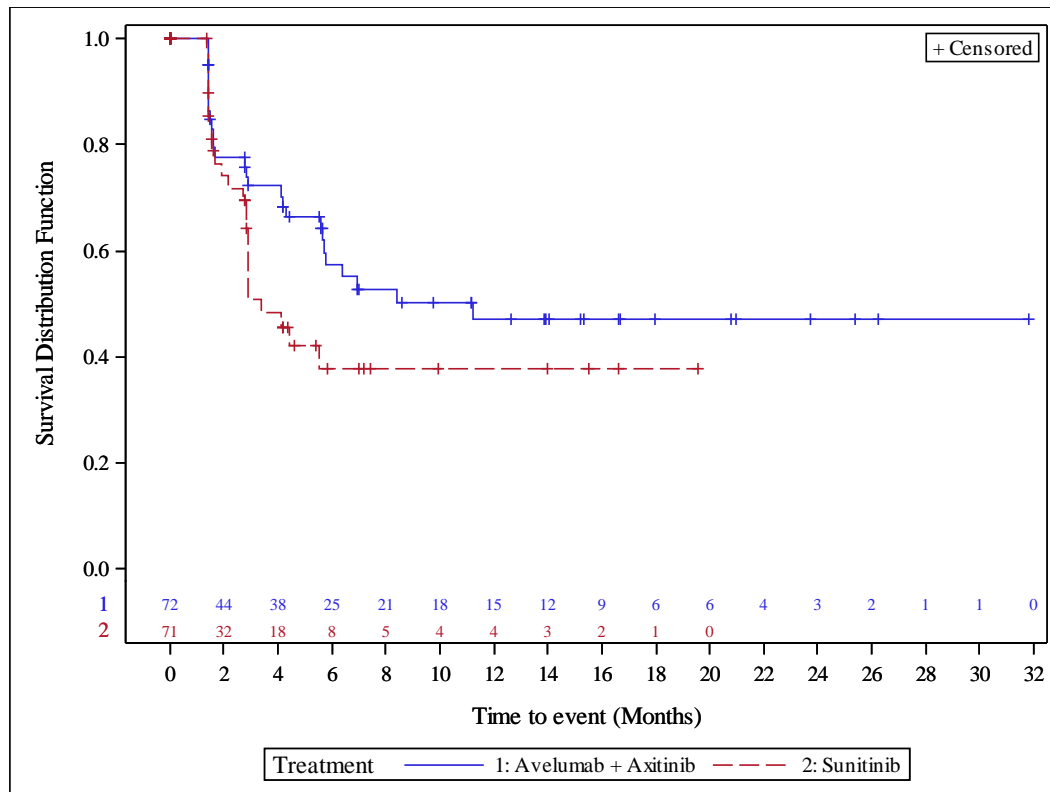


Abbildung 50 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um eine MID von 10 Punkten in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; MID: Minimal Important Difference.

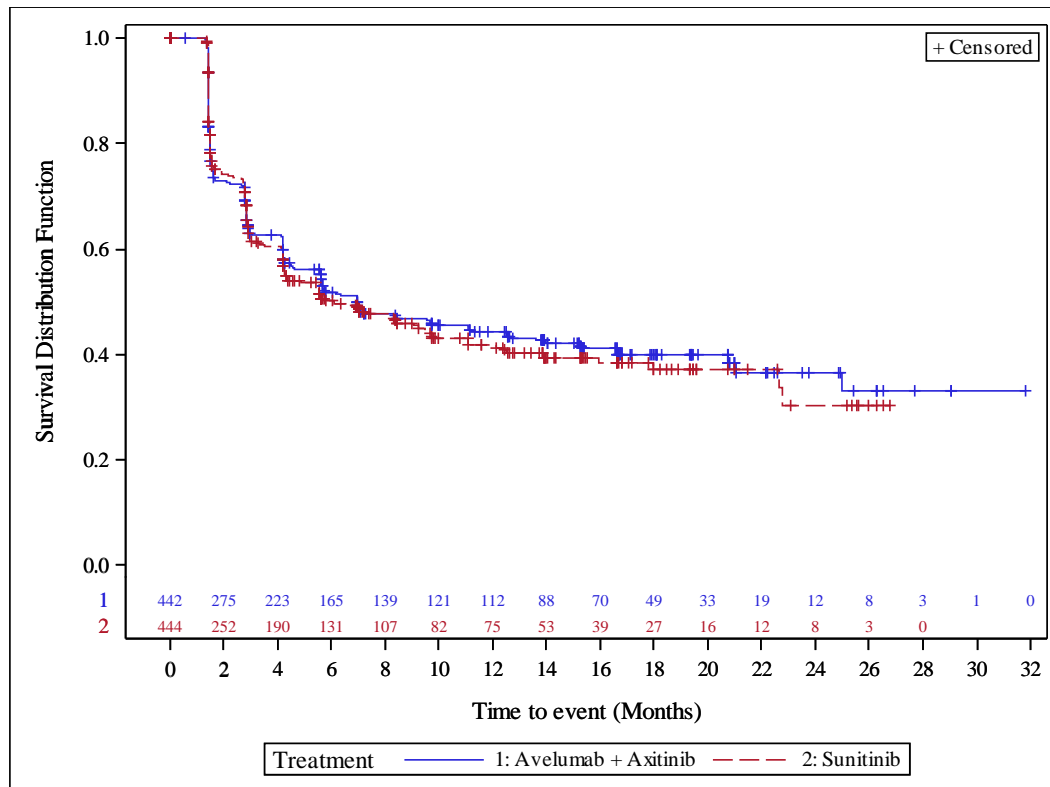


Abbildung 51 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um eine MID von 7 Punkten in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; MID: Minimal Important Difference.

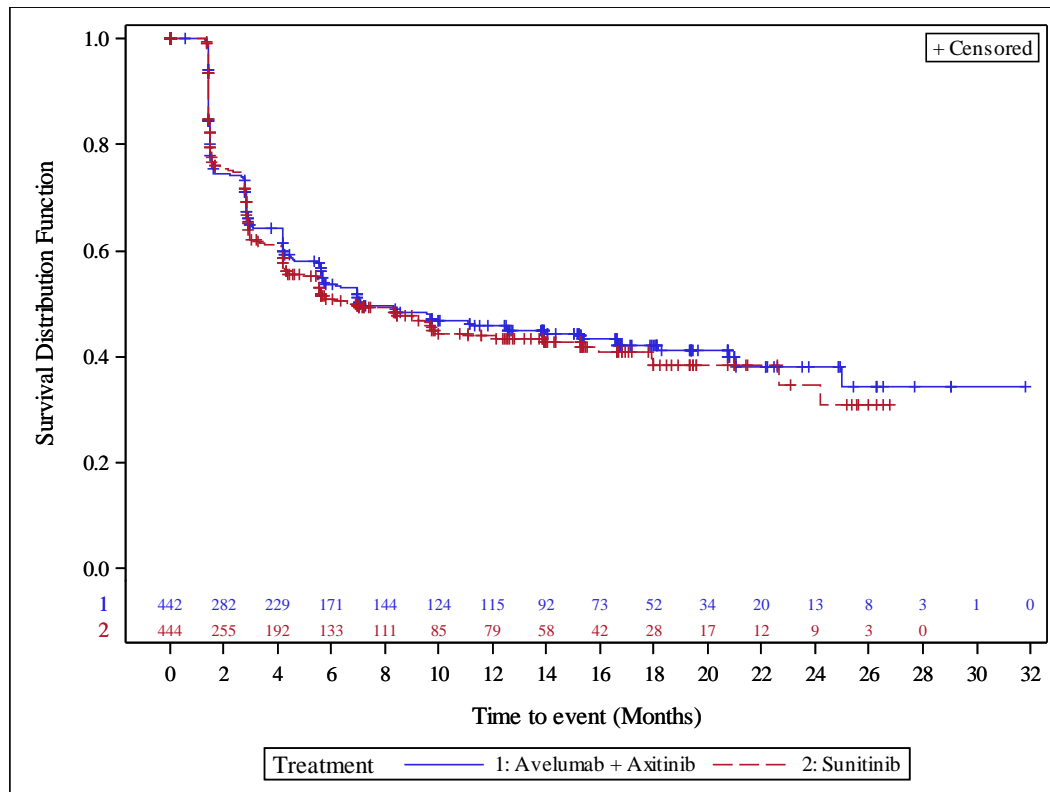


Abbildung 52 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um eine MID von 10 Punkten in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen Visual Analogue Scale; MID: Minimal Important Difference.

**H.8 Deskriptive Verlaufsdarstellung des FKSI-DRS (Gesamtpopulation)**

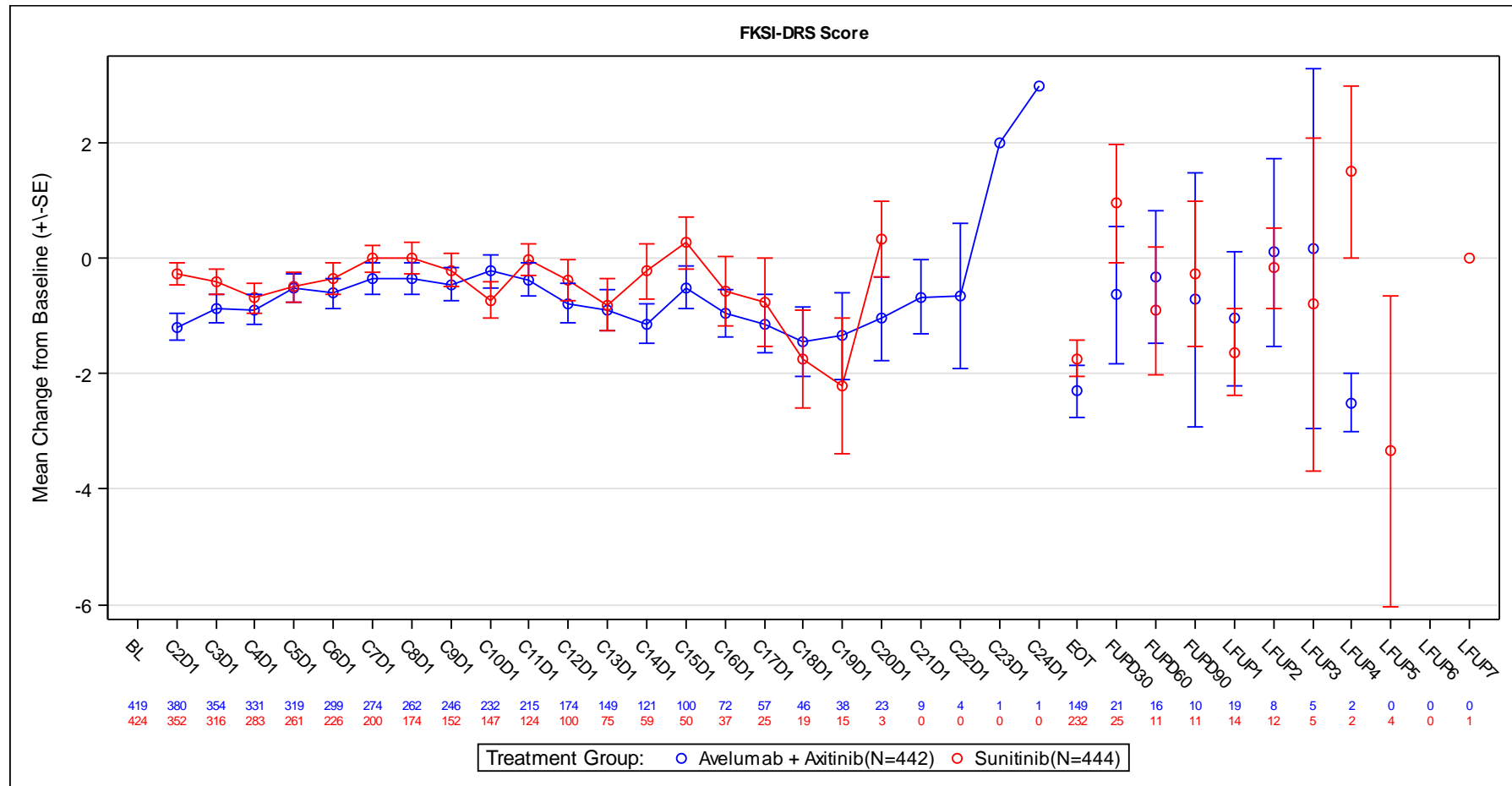


Abbildung 53 (Anhang): Verlaufsdarstellung für den FKSI-DRS-Gesamtscore in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung des Gesamtscores gegenüber Studienbeginn)

Hinweis: Positive Werte entsprechen einer Reduktion der Symptomatik.

BL: Baseline; C: Zyklus; D: Tag; DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; EOT: Behandlungsende; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; FUP: Short-Term-Follow-up; LFUP: Long-Term-Follow-up; SE: Standardfehler

**H.9 Kaplan-Meier-Kurven für die Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt FKSI-DRS**

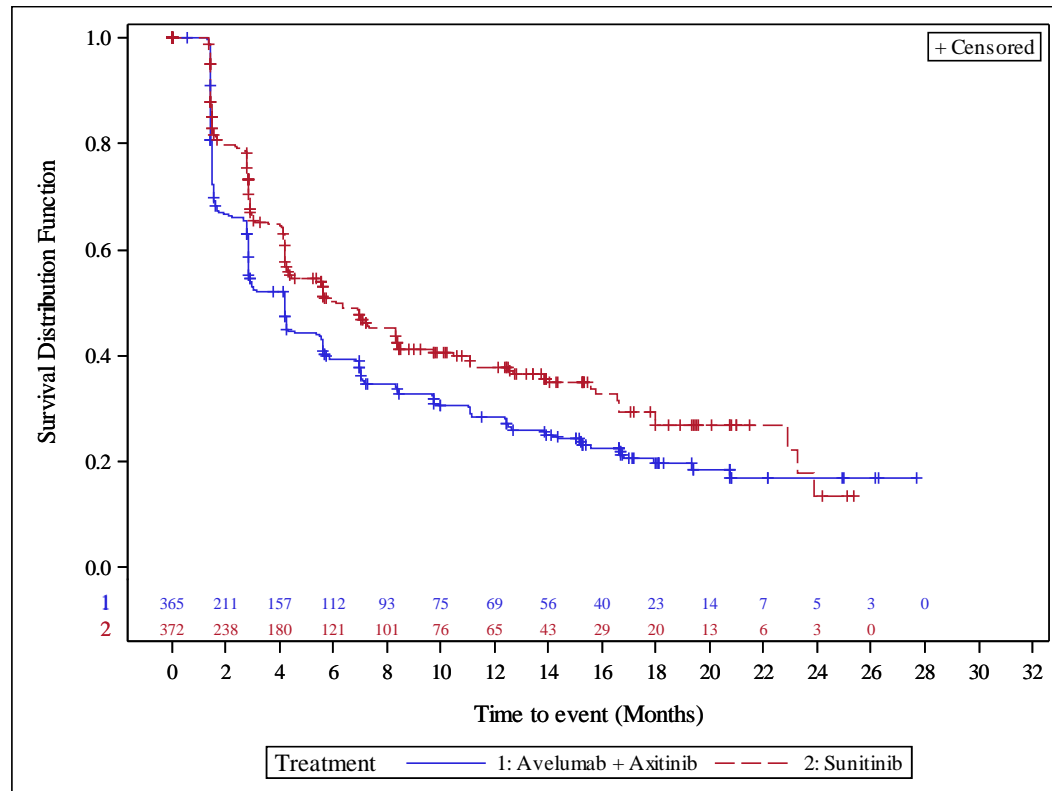


Abbildung 54 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FKSI-DRS-Gesamtscores um eine MID von 3 Punkten in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; MID: Minimal Important Difference.

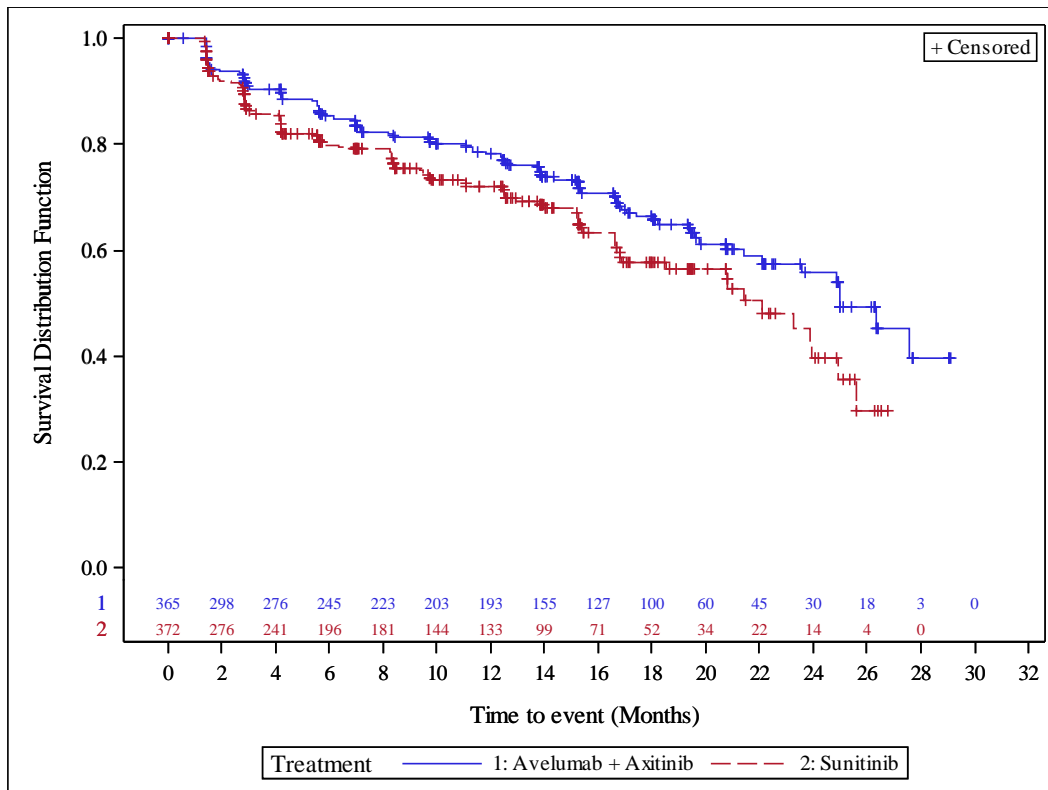


Abbildung 55 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur *endgültigen* Verschlechterung des FKSI-DRS-Gesamtscores um eine MID von 3 Punkten in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; MID: Minimal Important Difference.

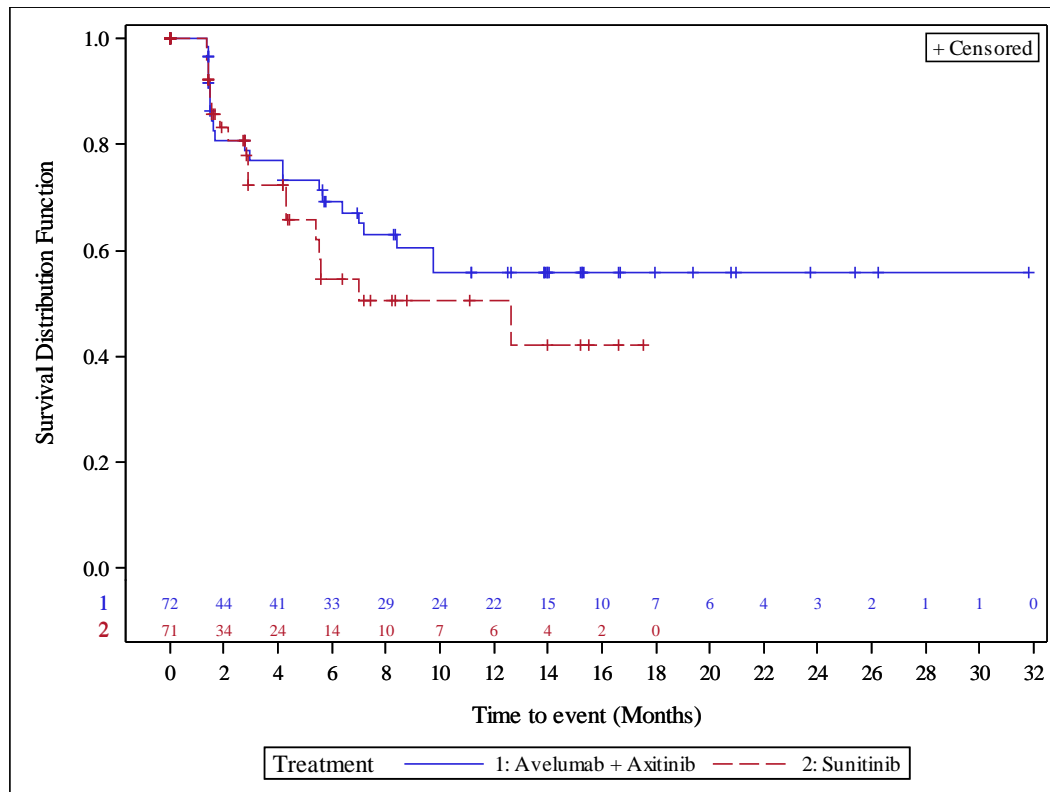


Abbildung 56 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FKSI-DRS-Gesamtscores um eine MID von 3 Punkten in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101  
 DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; MID: Minimal Important Difference.

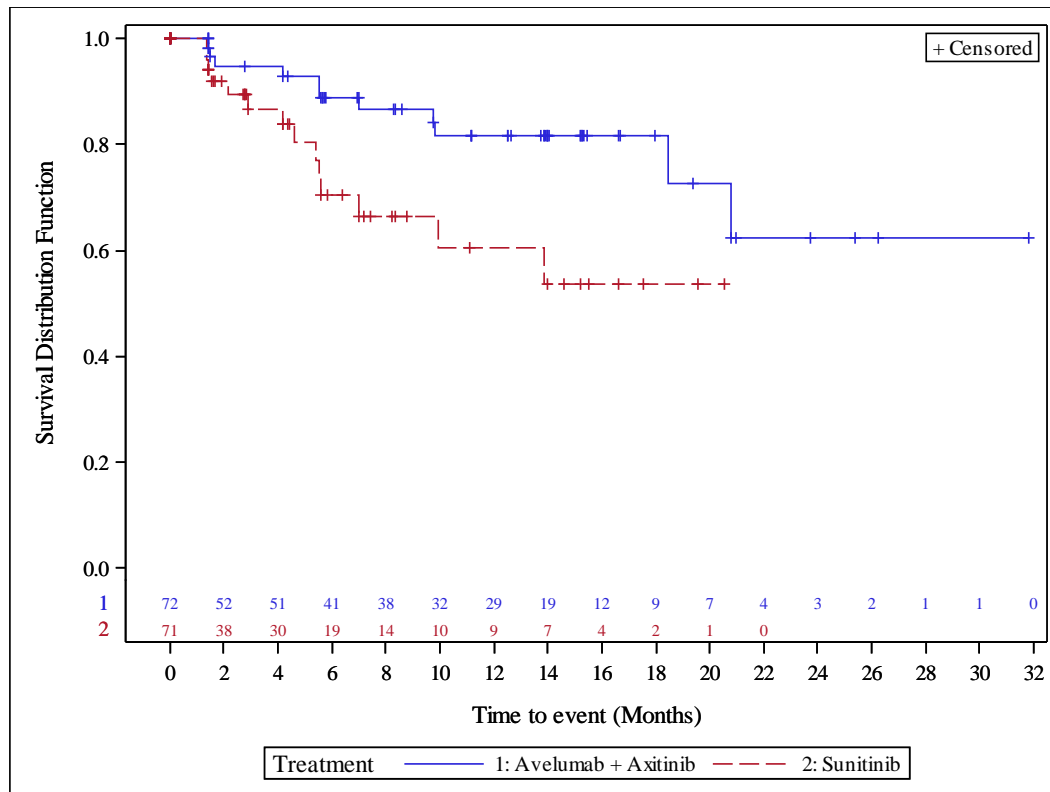


Abbildung 57 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur *endgültigen* Verschlechterung des FKSI-DRS-Gesamtscores um eine MID von 3 Punkten in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101  
 DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; MID: Minimal Important Difference.



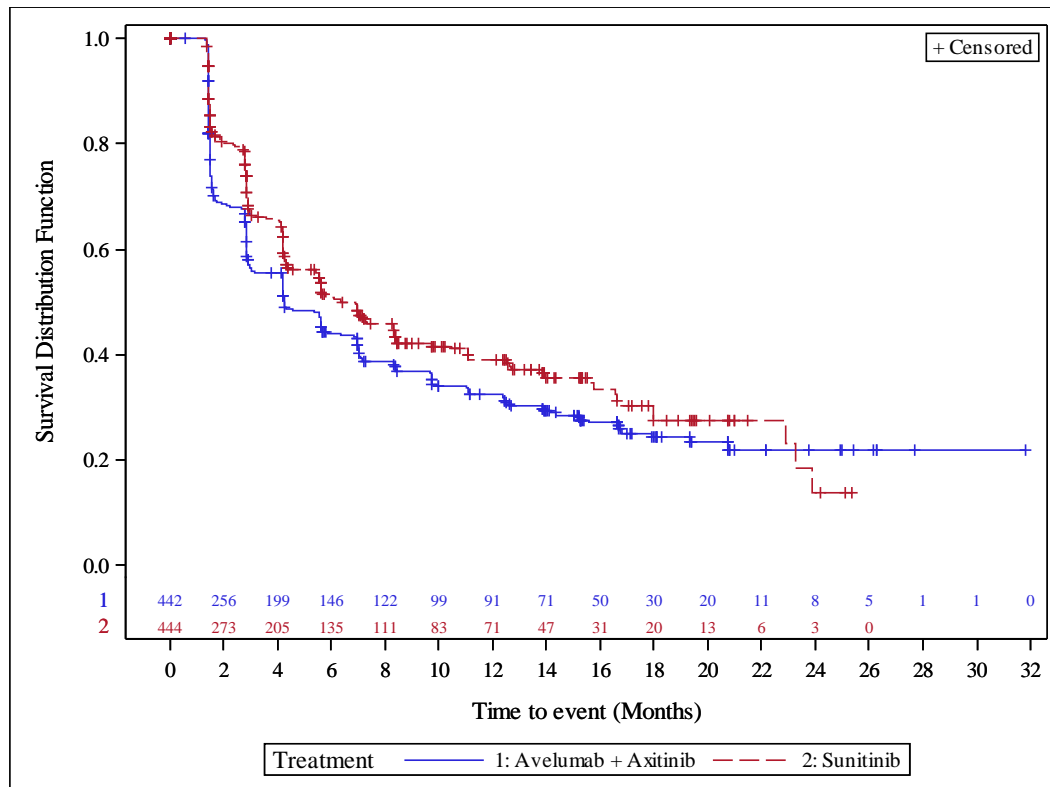


Abbildung 58 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FKSI-DRS-Gesamtscores um eine MID von 3 Punkten in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; MID: Minimal Important Difference.

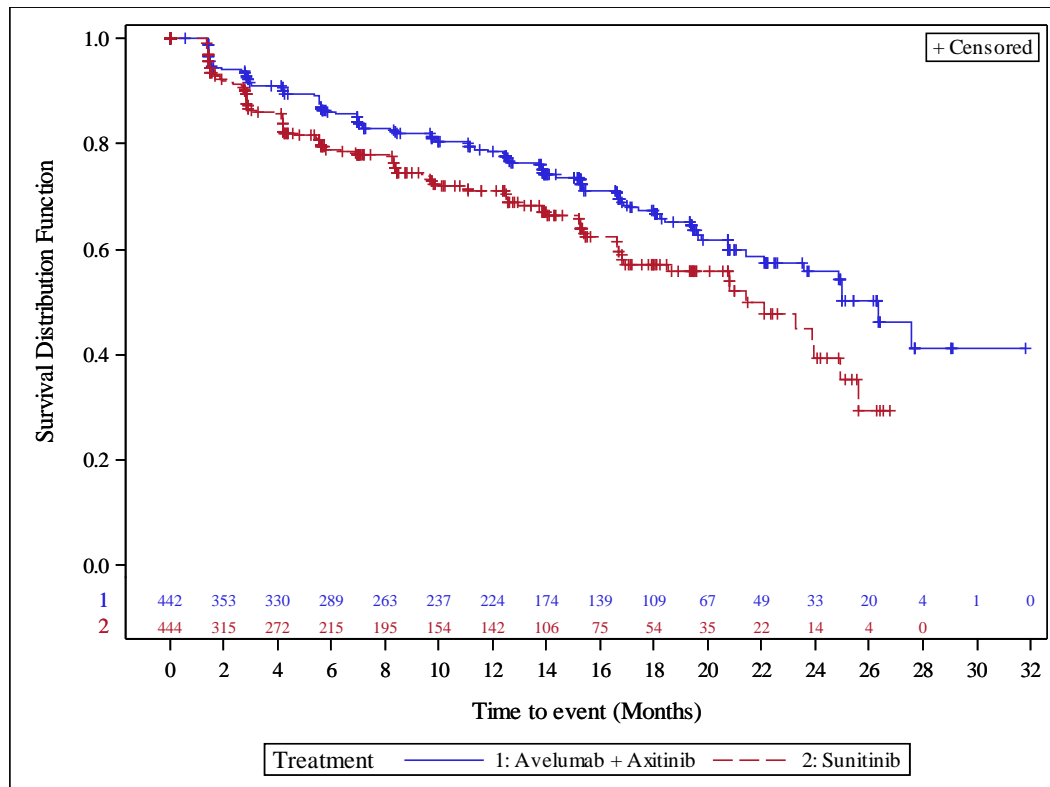


Abbildung 59 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur *endgültigen* Verschlechterung des FKSI-DRS-Gesamtscores um eine MID von 3 Punkten in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

DRS: Disease-Related Symptoms Subscale; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; MID: Minimal Important Difference.

**H.10 Deskriptive Verlaufsdarstellung des FKSI-19 (Gesamtpopulation)**

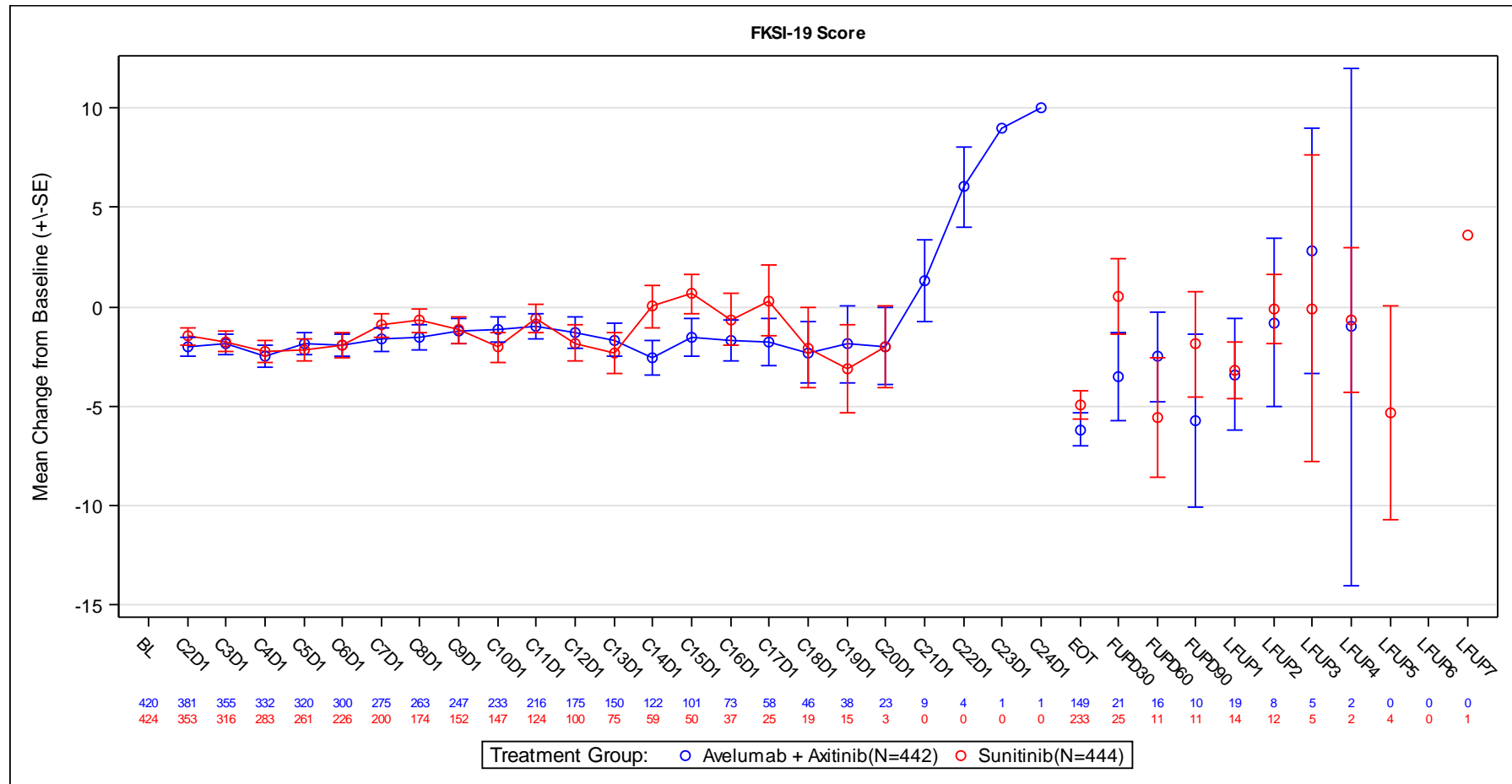


Abbildung 60 (Anhang): Verlaufsdarstellung für FKSI-19 in der Gesamtpopulation (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung des Gesamtscores gegenüber Studienbeginn)

Hinweis: Positive Werte entsprechen einer Verbesserung der Lebensqualität.

BL: Baseline; C: Zyklus; D: Tag; EOT: Behandlungsende; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; FUP: Short-Term-Follow-up; LFUP: Long-Term-Follow-up; SE: Standardfehler.

**H.11 Tabellarische Darstellung der unerwünschten Ereignisse einschließlich des Odds Ratios, des relativen Risikos und der Risikodifferenz**

Tabelle 4-96 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (Gesamtraten)

JAVELIN Renal 101 (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Unerwünschte Ereignisse insgesamt</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil	357/358 (99,7)	0,1 [0,1; 0,1]	366/368 (99,5)	0,3 [0,2; 0,3]	1,10 [0,94; 1,29]; p=0,2315 1,95 [0,18; 21,61] 1,00 [0,99; 1,01] 0,00 [-0,01; 0,01]
Ungünstiges Risikoprofil	72/72 (100,0)	0,1 [0,0; 0,2]	69/70 (98,6)	0,2 [0,2; 0,3]	1,10 [0,76; 1,60]; p=0,6051 3,13 [0,13; 78,13] 1,01 [0,99; 1,04] 0,01 [-0,01; 0,04]
Gesamtpopulation	433/434 (99,8)	0,1 [0,1; 0,1]	436/439 (99,3)	0,3 [0,2; 0,3]	1,11 [0,96; 1,29]; p=0,1498 2,98 [0,31; 28,75] 1,00 [1,00; 1,01] 0,00 [0,00; 0,01]
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad ≥3)</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil	273/358 (76,3)	2,8 [2,3; 4,1]	286/368 (77,7)	2,3 [1,8; 3,1]	0,83 [0,70; 0,99]; p=0,0338 0,92 [0,65; 1,30] 0,98 [0,91; 1,06] -0,01 [-0,08; 0,05]

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

JAVELIN Renal 101 (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Ungünstiges Risikoprofil	59/72 (81,9)	1,9 [1,4; 3,1]	49/70 (70,0)	2,2 [1,4; 3,8]	1,05 [0,72; 1,55]; p=0,7899 1,95 [0,88; 4,28] 1,17 [0,97; 1,41] 0,12 [-0,02; 0,26]
Gesamtpopulation	336/434 (77,4)	2,8 [2,1; 3,3]	335/439 (76,3)	2,3 [1,8; 2,9]	0,87 [0,75; 1,02]; p=0,0859 1,06 [0,78; 1,46] 1,01 [0,94; 1,09] 0,01 [-0,04; 0,07]
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil	138/358 (38,5)	25,0 [19,2; NE]	111/368 (30,2)	26,3 [22,8; NE]	1,06 [0,83; 1,37]; p=0,6336 1,45 [1,07; 1,98] 1,28 [1,04; 1,57] 0,08 [0,01; 0,15]
Ungünstiges Risikoprofil	40/72 (55,6)	8,0 [3,5; 14,7]	35/70 (50,0)	5,6 [2,5; 10,3]	0,84 [0,53; 1,33]; p=0,4589 1,25 [0,65; 2,42] 1,11 [0,81; 1,52] 0,06 [-0,11; 0,22]
Gesamtpopulation	180/434 (41,5)	23,6 [18,4; NE]	146/439 (33,3)	26,3 [22,8; NE]	1,04 [0,83; 1,29]; p=0,7565 1,42 [1,08; 1,87] 1,25 [1,05; 1,48] 0,08 [0,02; 0,15]

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

JAVELIN Renal 101 (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil	86/358 (24,0)	NE [NE; NE]	49/368 (13,3)	NE [NE; NE]	1,69 [1,19; 2,40]; p=0,0032 2,06 [1,40; 3,03] 1,80 [1,31; 2,48] 0,11 [0,05; 0,16]
Ungünstiges Risikoprofil	29/72 (40,3)	16,9 [9,0; NE]	13/70 (18,6)	NE [10,3; NE]	1,81 [0,93; 3,51]; p=0,0754 2,96 [1,38; 6,35] 2,17 [1,23; 3,82] 0,22 [0,07; 0,36]
Gesamtpopulation	116/434 (26,7)	NE [NE; NE]	62/439 (14,1)	NE [NE; NE]	1,75 [1,28; 2,38]; p=0,0003 2,22 [1,57; 3,12] 1,89 [1,43; 2,50] 0,13 [0,07; 0,18]
<i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i> HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.					

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

Tabelle 4-97 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse)

JAVELIN Renal 101 (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil	162/358 (45,3)	17,3 [11,1; 24,4]	17/368 (4,6)	NE [NE; NE]	11,00 [6,67; 18,15]; p<0,0001 17,07 [10,05; 28,97] 9,80 [6,07; 15,80] 0,41 [0,35; 0,46]
Ungünstiges Risikoprofil	30/72 (41,7)	11,2 [5,5; NE]	3/70 (4,3)	NE [NE; NE]	9,79 [2,98; 32,14]; p<0,0001 15,95 [4,58; 55,56] 9,72 [3,11; 30,41] 0,37 [0,25; 0,50]
Gesamtpopulation	195/434 (44,9)	16,6 [10,9; 22,0]	20/439 (4,6)	NE [NE; NE]	10,93 [6,90; 17,33]; p<0,0001 17,09 [10,50; 27,81] 9,86 [6,35; 15,32] 0,40 [0,35; 0,45]
<b>Schwere Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad ≥3)</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil	44/358 (12,3)	NE [NE; NE]	1/368 (0,3)	NE [NE; NE]	38,40 [5,29; 278,76]; p<0,0001 51,43 [7,05; 375,40] 45,23 [6,26; 326,52] 0,12 [0,09; 0,15]
Ungünstiges Risikoprofil	9/72 (12,5)	NE [NE; NE]	0/70 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 21,09 [1,20; 369,80] 18,48 [1,10; 311,58] 0,12 [0,05; 0,20]

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

JAVELIN Renal 101 (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Gesamtpopulation	53/434 (12,2)	NE [NE; NE]	1/439 (0,2)	NE [NE; NE]	44,78 [6,20; 323,50]; p<0,0001 60,93 [8,39; 442,68] 53,61 [7,45; 385,93] 0,12 [0,09; 0,15]
<b>Schwerwiegende Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil	21/358 (5,9)	NE [NE; NE]	0/368 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 46,95 [2,83; 778,07] 44,20 [2,69; 726,88] 0,06 [0,03; 0,08]
Ungünstiges Risikoprofil	9/72 (12,5)	NE [NE; NE]	0/70 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 21,09 [1,20; 369,80] 18,48 [1,10; 311,58] 0,12 [0,05; 0,20]
Gesamtpopulation	30/434 (6,9)	NE [NE; NE]	0/439 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 66,28 [4,04; 1087,41] 61,70 [3,78; 1005,86] 0,07 [0,05; 0,09]
Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.					



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

Tabelle 4-98 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (Infusionsbedingte Reaktionen)

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Infusionsbedingte Reaktionen</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil	100/358 (27,9)	NE [NE; NE]	0/368 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 286,53 [17,72; 4633,60] 206,60 [12,88; 3313,21] 0,28 [0,23; 0,33]
Ungünstiges Risikoprofil	23/72 (31,9)	NE [NE; NE]	0/70 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 66,94 [3,97; 1128,23] 45,71 [2,83; 738,33] 0,32 [0,21; 0,43]
Gesamtpopulation	124/434 (28,6)	NE [NE; NE]	0/439 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 352,45 [21,84; 5687,77] 251,86 [15,72; 4036,31] 0,29 [0,24; 0,33]
<b>Schwere Infusionsbedingte Reaktionen (NCI-CTCAE-Grad ≥3)</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil	3/358 (0,8)	NE [NE; NE]	0/368 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 7,26 [0,37; 140,98] 7,19 [0,37; 138,80] 0,01 [0,00; 0,02]
Ungünstiges Risikoprofil	4/72 (5,6)	NE [NE; NE]	0/70 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 9,26 [0,49; 175,32] 8,75 [0,48; 159,63] 0,06 [0,00; 0,11]

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

JAVELIN Renal 101	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Gesamtpopulation	7/434 (1,6)	NE [NE; NE]	0/439 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 15,42 [0,88; 270,84] 15,17 [0,87; 264,84] 0,02 [0,00; 0,03]
<b>Schwerwiegende Infusionsbedingte Reaktionen</b>					
Günstiges/intermediäres Risikoprofil	4/358 (1,1)	NE [NE; NE]	0/368 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 9,36 [0,50; 174,40] 9,25 [0,50; 171,20] 0,01 [0,00; 0,02]
Ungünstiges Risikoprofil	2/72 (2,8)	NE [NE; NE]	0/70 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 5,00 [0,24; 106,03] 4,86 [0,24; 99,52] 0,03 [-0,01; 0,07]
Gesamtpopulation	6/434 (1,4)	NE [NE; NE]	0/439 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 13,33 [0,75; 237,42] 13,15 [0,74; 232,70] 0,01 [0,00; 0,02]
Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.					

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

Tabelle 4-99 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (SOC/PT für häufige Ereignisse, die bei  $\geq 10\%$  der Patienten in einem Studienarm oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	310/358 (86,6)	1,4 [1,0; 1,6]	310/368 (84,2)	0,6 [0,5; 0,7]	0,83 [0,71; 0,98]; p=0,0245 1,21 [0,80; 1,83] 1,03 [0,97; 1,09] 0,02 [-0,03; 0,07]
PT Diarrhoe	250/358 (69,8)	5,1 [4,1; 6,3]	201/368 (54,6)	5,0 [3,5; 8,9]	1,16 [0,97; 1,40]; p=0,1095 1,92 [1,42; 2,61] 1,28 [1,14; 1,43] 0,15 [0,08; 0,22]
PT Übelkeit	135/358 (37,7)	NE [21,2; NE]	152/368 (41,3)	NE [9,7; NE]	0,76 [0,60; 0,96]; p=0,0190 0,86 [0,64; 1,16] 0,91 [0,76; 1,09] -0,04 [-0,11; 0,04]
PT Stomatitis	87/358 (24,3)	NE [27,4; NE]	97/368 (26,4)	NE [NE; NE]	0,83 [0,62; 1,11]; p=0,2182 0,90 [0,64; 1,25] 0,92 [0,72; 1,18] -0,02 [-0,08; 0,04]
PT Erbrechen	69/358 (19,3)	NE [NE; NE]	78/368 (21,2)	NE [NE; NE]	0,77 [0,56; 1,07]; p=0,1138 0,89 [0,62; 1,28] 0,91 [0,68; 1,21] -0,02 [-0,08; 0,04]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Obstipation	72/358 (20,1)	NE [NE; NE]	63/368 (17,1)	NE [NE; NE]	1,02 [0,73; 1,44]; p=0,8929 1,22 [0,84; 1,77] 1,17 [0,87; 1,59] 0,03 [-0,03; 0,09]
PT Dyspepsie	33/358 (9,2)	NE [NE; NE]	79/368 (21,5)	NE [NE; NE]	0,34 [0,23; 0,51]; p<0,0001 0,37 [0,24; 0,57] 0,43 [0,29; 0,63] -0,12 [-0,17; -0,07]
PT Abdominalschmerz	53/358 (14,8)	NE [NE; NE]	42/368 (11,4)	NE [NE; NE]	1,05 [0,70; 1,57]; p=0,8271 1,35 [0,87; 2,08] 1,30 [0,89; 1,89] 0,03 [-0,02; 0,08]
PT Mundtrockenheit	38/358 (10,6)	NE [NE; NE]	20/368 (5,4)	NE [NE; NE]	1,76 [1,02; 3,02]; p=0,0392 2,07 [1,18; 3,63] 1,95 [1,16; 3,29] 0,05 [0,01; 0,09]
PT Schmerzen Oberbauch	27/358 (7,5)	NE [NE; NE]	29/368 (7,9)	NE [NE; NE]	0,81 [0,48; 1,37]; p=0,4375 0,95 [0,55; 1,65] 0,96 [0,58; 1,58] 0,00 [-0,04; 0,04]
PT Gastroösophageale Refluxerkrankung	13/358 (3,6)	NE [NE; NE]	36/368 (9,8)	NE [NE; NE]	0,31 [0,16; 0,58]; p=0,0001 0,35 [0,18; 0,67] 0,37 [0,20; 0,69] -0,06 [-0,10; -0,03]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Mundschmerzen	29/358 (8,1)	NE [NE; NE]	19/368 (5,2)	NE [NE; NE]	1,49 [0,83; 2,66]; p=0,1755 1,62 [0,89; 2,94] 1,57 [0,90; 2,75] 0,03 [-0,01; 0,07]
PT Hämorrhoiden	14/358 (3,9)	NE [NE; NE]	24/368 (6,5)	NE [NE; NE]	0,51 [0,26; 0,99]; p=0,0427 0,58 [0,30; 1,15] 0,60 [0,32; 1,14] -0,03 [-0,06; 0,01]
PT Flatulenz	15/358 (4,2)	NE [NE; NE]	14/368 (3,8)	NE [NE; NE]	0,99 [0,48; 2,05]; p=0,9732 1,11 [0,53; 2,33] 1,10 [0,54; 2,25] 0,00 [-0,02; 0,03]
PT Zahnschmerzen	14/358 (3,9)	NE [NE; NE]	8/368 (2,2)	NE [NE; NE]	1,53 [0,64; 3,65]; p=0,3373 1,83 [0,76; 4,42] 1,80 [0,76; 4,24] 0,02 [-0,01; 0,04]
PT Bauch aufgetrieben	8/358 (2,2)	NE [NE; NE]	12/368 (3,3)	NE [NE; NE]	0,64 [0,26; 1,56]; p=0,3209 0,68 [0,27; 1,68] 0,69 [0,28; 1,66] -0,01 [-0,03; 0,01]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	280/358 (78,2)	1,0 [0,8; 1,4]	291/368 (79,1)	1,0 [0,8; 1,3]	0,97 [0,82; 1,14]; p=0,7022 0,95 [0,67; 1,35] 0,99 [0,92; 1,07] -0,01 [-0,07; 0,05]
PT Ermüdung	168/358 (46,9)	16,5 [7,9; NE]	162/368 (44,0)	NE [8,2; NE]	1,01 [0,81; 1,25]; p=0,9390 1,12 [0,84; 1,51] 1,07 [0,91; 1,25] 0,03 [-0,04; 0,10]
PT Asthenie	57/358 (15,9)	NE [NE; NE]	66/368 (17,9)	NE [NE; NE]	0,80 [0,56; 1,14]; p=0,2140 0,87 [0,59; 1,28] 0,89 [0,64; 1,23] -0,02 [-0,07; 0,03]
PT Schleimhautentzündung	57/358 (15,9)	NE [NE; NE]	52/368 (14,1)	NE [NE; NE]	0,98 [0,67; 1,43]; p=0,9251 1,15 [0,77; 1,73] 1,13 [0,80; 1,59] 0,02 [-0,03; 0,07]
PT Fieber	50/358 (14,0)	NE [NE; NE]	59/368 (16,0)	NE [NE; NE]	0,81 [0,55; 1,18]; p=0,2619 0,85 [0,57; 1,28] 0,87 [0,62; 1,23] -0,02 [-0,07; 0,03]
PT Schüttelfrost	63/358 (17,6)	NE [NE; NE]	33/368 (9,0)	NE [NE; NE]	2,00 [1,30; 3,06]; p=0,0012 2,17 [1,38; 3,40] 1,96 [1,32; 2,91] 0,09 [0,04; 0,14]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Ödem peripher	37/358 (10,3)	NE [NE; NE]	44/368 (12,0)	NE [NE; NE]	0,66 [0,42; 1,03]; p=0,0627 0,85 [0,53; 1,35] 0,86 [0,57; 1,31] -0,02 [-0,06; 0,03]
PT Grippeähnliche Erkrankung	24/358 (6,7)	NE [NE; NE]	19/368 (5,2)	NE [NE; NE]	1,07 [0,58; 1,96]; p=0,8323 1,32 [0,71; 2,45] 1,30 [0,72; 2,33] 0,02 [-0,02; 0,05]
PT Brustkorbschmerz	23/358 (6,4)	NE [NE; NE]	15/368 (4,1)	NE [NE; NE]	1,28 [0,66; 2,46]; p=0,4623 1,62 [0,83; 3,15] 1,58 [0,84; 2,97] 0,02 [-0,01; 0,06]
PT Schmerz	15/358 (4,2)	NE [NE; NE]	20/368 (5,4)	NE [NE; NE]	0,64 [0,32; 1,25]; p=0,1842 0,76 [0,38; 1,51] 0,77 [0,40; 1,48] -0,01 [-0,04; 0,02]
PT Unwohlsein	11/358 (3,1)	NE [NE; NE]	21/368 (5,7)	NE [NE; NE]	0,47 [0,23; 0,99]; p=0,0409 0,52 [0,25; 1,10] 0,54 [0,26; 1,10] -0,03 [-0,06; 0,00]
PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	10/358 (2,8)	NE [NE; NE]	18/368 (4,9)	NE [NE; NE]	0,45 [0,21; 0,99]; p=0,0411 0,56 [0,25; 1,23] 0,57 [0,27; 1,22] -0,02 [-0,05; 0,01]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Gesichtssödem	3/358 (0,8)	NE [NE; NE]	15/368 (4,1)	NE [NE; NE]	0,17 [0,05; 0,60]; p=0,0017 0,20 [0,06; 0,69] 0,21 [0,06; 0,70] -0,03 [-0,05; -0,01]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	244/358 (68,2)	2,8 [2,3; 3,3]	254/368 (69,0)	2,1 [1,7; 2,3]	0,84 [0,71; 1,01]; p=0,0613 0,96 [0,70; 1,31] 0,99 [0,89; 1,09] -0,01 [-0,08; 0,06]
PT palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom	133/358 (37,2)	NE [19,2; NE]	146/368 (39,7)	21,5 [12,5; NE]	0,80 [0,64; 1,02]; p=0,0695 0,90 [0,67; 1,21] 0,94 [0,78; 1,13] -0,03 [-0,10; 0,05]
PT Ausschlag	60/358 (16,8)	NE [NE; NE]	44/368 (12,0)	NE [NE; NE]	1,26 [0,86; 1,87]; p=0,2377 1,48 [0,97; 2,26] 1,40 [0,98; 2,01] 0,05 [0,00; 0,10]
PT Pruritus	65/358 (18,2)	NE [NE; NE]	23/368 (6,2)	NE [NE; NE]	2,64 [1,64; 4,25]; p<0,0001 3,33 [2,02; 5,49] 2,91 [1,85; 4,57] 0,12 [0,07; 0,17]
PT trockene Haut	39/358 (10,9)	NE [NE; NE]	41/368 (11,1)	NE [NE; NE]	0,85 [0,55; 1,32]; p=0,4622 0,98 [0,61; 1,55] 0,98 [0,65; 1,48] 0,00 [-0,05; 0,04]



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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Alopezie	14/358 (3,9)	NE [NE; NE]	14/368 (3,8)	NE [NE; NE]	0,83 [0,39; 1,74]; p=0,6174 1,03 [0,48; 2,19] 1,03 [0,50; 2,13] 0,00 [-0,03; 0,03]
PT Erythem	14/358 (3,9)	NE [NE; NE]	13/368 (3,5)	NE [NE; NE]	0,92 [0,43; 1,97]; p=0,8392 1,11 [0,51; 2,40] 1,11 [0,53; 2,32] 0,00 [-0,02; 0,03]
PT Änderungen der Haarfarbe	2/358 (0,6)	NE [NE; NE]	25/368 (6,8)	NE [NE; NE]	0,07 [0,02; 0,31]; p<0,0001 0,08 [0,02; 0,33] 0,08 [0,02; 0,34] -0,06 [-0,09; -0,04]
PT gelbe Hautfarbe	1/358 (0,3)	NE [NE; NE]	24/368 (6,5)	NE [NE; NE]	0,04 [0,01; 0,30]; p<0,0001 0,04 [0,01; 0,30] 0,04 [0,01; 0,31] -0,06 [-0,09; -0,04]
PT nächtliche Schweißausbrüche	17/358 (4,7)	NE [NE; NE]	7/368 (1,9)	NE [NE; NE]	2,36 [0,98; 5,70]; p=0,0491 2,57 [1,05; 6,28] 2,50 [1,05; 5,95] 0,03 [0,00; 0,05]
PT Ausschlag makulo-papulös	17/358 (4,7)	NE [NE; NE]	6/368 (1,6)	NE [NE; NE]	2,38 [0,93; 6,05]; p=0,0613 3,01 [1,17; 7,72] 2,91 [1,16; 7,30] 0,03 [0,01; 0,06]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Ausschlag mit Juckreiz	14/358 (3,9)	NE [NE; NE]	9/368 (2,4)	NE [NE; NE]	1,42 [0,61; 3,28]; p=0,4127 1,62 [0,69; 3,80] 1,60 [0,70; 3,65] 0,01 [-0,01; 0,04]
PT Exfoliation der Haut	6/358 (1,7)	NE [NE; NE]	16/368 (4,3)	NE [NE; NE]	0,32 [0,12; 0,82]; p=0,0120 0,38 [0,15; 0,97] 0,39 [0,15; 0,97] -0,03 [-0,05; 0,00]
PT Hyperkeratose	12/358 (3,4)	NE [NE; NE]	7/368 (1,9)	NE [NE; NE]	1,57 [0,62; 4,00]; p=0,3388 1,79 [0,70; 4,60] 1,76 [0,70; 4,42] 0,01 [-0,01; 0,04]
PT makulöser Ausschlag	11/358 (3,1)	NE [NE; NE]	7/368 (1,9)	NE [NE; NE]	1,40 [0,54; 3,61]; p=0,4907 1,63 [0,63; 4,27] 1,62 [0,63; 4,12] 0,01 [-0,01; 0,03]
PT Dermatitis akneiform	12/358 (3,4)	NE [NE; NE]	4/368 (1,1)	NE [NE; NE]	2,79 [0,90; 8,66]; p=0,0640 3,16 [1,01; 9,88] 3,08 [1,00; 9,47] 0,02 [0,00; 0,04]
PT Hautverfärbung	2/358 (0,6)	NE [NE; NE]	14/368 (3,8)	NE [NE; NE]	0,12 [0,03; 0,54]; p=0,0010 0,14 [0,03; 0,63] 0,15 [0,03; 0,64] -0,03 [-0,05; -0,01]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Blase	11/358 (3,1)	NE [NE; NE]	2/368 (0,5)	NE [NE; NE]	4,96 [1,10; 22,41]; p=0,0209 5,80 [1,28; 26,36] 5,65 [1,26; 25,33] 0,03 [0,01; 0,04]
PT Pruritus generalisiert	11/358 (3,1)	NE [NE; NE]	1/368 (0,3)	NE [NE; NE]	9,96 [1,28; 77,33]; p=0,0067 11,63 [1,49; 90,59] 11,31 [1,47; 87,13] 0,03 [0,01; 0,05]
PT schwellendes Gesicht	2/358 (0,6)	NE [NE; NE]	10/368 (2,7)	NE [NE; NE]	0,17 [0,04; 0,78]; p=0,0098 0,20 [0,04; 0,92] 0,21 [0,05; 0,93] -0,02 [-0,04; 0,00]
<b>SOC Untersuchungen</b>	233/358 (65,1)	5,3 [4,1; 6,9]	216/368 (58,7)	4,3 [2,8; 7,0]	0,96 [0,79; 1,15]; p=0,6355 1,31 [0,97; 1,77] 1,11 [0,99; 1,24] 0,06 [-0,01; 0,13]
PT Gewicht erniedrigt	81/358 (22,6)	NE [NE; NE]	33/368 (9,0)	NE [NE; NE]	2,32 [1,55; 3,48]; p<0,0001 2,97 [1,92; 4,59] 2,52 [1,73; 3,68] 0,14 [0,08; 0,19]
PT Alaninaminotransferase erhöht	70/358 (19,6)	NE [NE; NE]	42/368 (11,4)	NE [NE; NE]	1,53 [1,04; 2,24]; p=0,0288 1,89 [1,25; 2,85] 1,71 [1,20; 2,44] 0,08 [0,03; 0,13]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Aspartataminotransferase erhöht	64/358 (17,9)	NE [NE; NE]	47/368 (12,8)	NE [NE; NE]	1,21 [0,83; 1,76]; p=0,3251 1,49 [0,99; 2,24] 1,40 [0,99; 1,98] 0,05 [0,00; 0,10]
PT Kreatinin im Blut erhöht	43/358 (12,0)	NE [28,5; NE]	32/368 (8,7)	NE [NE; NE]	1,11 [0,70; 1,76]; p=0,6602 1,43 [0,88; 2,32] 1,38 [0,90; 2,13] 0,03 [-0,01; 0,08]
PT Lipase erhöht	36/358 (10,1)	NE [NE; NE]	26/368 (7,1)	NE [NE; NE]	1,22 [0,73; 2,02]; p=0,4438 1,47 [0,87; 2,49] 1,42 [0,88; 2,31] 0,03 [-0,01; 0,07]
PT Thrombozytenzahl vermindert	6/358 (1,7)	NE [NE; NE]	54/368 (14,7)	NE [NE; NE]	0,10 [0,04; 0,24]; p<0,0001 0,10 [0,04; 0,23] 0,11 [0,05; 0,26] -0,13 [-0,17; -0,09]
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	4/358 (1,1)	NE [NE; NE]	42/368 (11,4)	NE [NE; NE]	0,08 [0,03; 0,22]; p<0,0001 0,09 [0,03; 0,25] 0,10 [0,04; 0,27] -0,10 [-0,14; -0,07]
PT Auswurfraction verkleinert	30/358 (8,4)	NE [NE; NE]	13/368 (3,5)	NE [NE; NE]	1,99 [1,03; 3,83]; p=0,0355 2,50 [1,28; 4,87] 2,37 [1,26; 4,47] 0,05 [0,01; 0,08]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht	24/358 (6,7)	NE [NE; NE]	16/368 (4,3)	NE [NE; NE]	1,35 [0,72; 2,55]; p=0,3491 1,58 [0,83; 3,03] 1,54 [0,83; 2,85] 0,02 [-0,01; 0,06]
PT Thyreotropin im Blut erhöht	24/358 (6,7)	NE [NE; NE]	14/368 (3,8)	NE [NE; NE]	1,48 [0,76; 2,87]; p=0,2417 1,82 [0,92; 3,57] 1,76 [0,93; 3,35] 0,03 [0,00; 0,06]
PT Amylase erhöht	24/358 (6,7)	NE [NE; NE]	12/368 (3,3)	NE [NE; NE]	1,77 [0,88; 3,55]; p=0,1021 2,13 [1,05; 4,33] 2,06 [1,04; 4,05] 0,03 [0,00; 0,07]
PT Bilirubin im Blut erhöht	18/358 (5,0)	NE [NE; NE]	17/368 (4,6)	NE [NE; NE]	0,95 [0,49; 1,85]; p=0,8895 1,09 [0,55; 2,16] 1,09 [0,57; 2,08] 0,00 [-0,03; 0,04]
PT Leukozytenzahl erniedrigt	3/358 (0,8)	NE [NE; NE]	31/368 (8,4)	NE [NE; NE]	0,08 [0,03; 0,28]; p<0,0001 0,09 [0,03; 0,30] 0,10 [0,03; 0,32] -0,08 [-0,11; -0,05]
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	12/358 (3,4)	NE [NE; NE]	16/368 (4,3)	NE [NE; NE]	0,69 [0,33; 1,47]; p=0,3336 0,76 [0,36; 1,64] 0,77 [0,37; 1,61] -0,01 [-0,04; 0,02]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Gewicht erhöht	14/358 (3,9)	NE [NE; NE]	14/368 (3,8)	NE [NE; NE]	0,85 [0,40; 1,78]; p=0,6624 1,03 [0,48; 2,19] 1,03 [0,50; 2,13] 0,00 [-0,03; 0,03]
PT Blutdruck erhöht	9/358 (2,5)	NE [NE; NE]	14/368 (3,8)	NE [NE; NE]	0,64 [0,27; 1,47]; p=0,2848 0,65 [0,28; 1,53] 0,66 [0,29; 1,51] -0,01 [-0,04; 0,01]
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	14/358 (3,9)	NE [NE; NE]	8/368 (2,2)	NE [NE; NE]	1,49 [0,62; 3,56]; p=0,3696 1,83 [0,76; 4,42] 1,80 [0,76; 4,24] 0,02 [-0,01; 0,04]
PT Cholesterin im Blut erhöht	11/358 (3,1)	NE [NE; NE]	8/368 (2,2)	NE [NE; NE]	1,18 [0,47; 2,95]; p=0,7196 1,43 [0,57; 3,59] 1,41 [0,58; 3,47] 0,01 [-0,01; 0,03]
PT Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain-Typ im Blut erhöht	12/358 (3,4)	NE [NE; NE]	4/368 (1,1)	NE [NE; NE]	2,88 [0,93; 8,93]; p=0,0558 3,16 [1,01; 9,88] 3,08 [1,00; 9,47] 0,02 [0,00; 0,04]
PT Lymphozytenzahl erniedrigt	1/358 (0,3)	NE [NE; NE]	15/368 (4,1)	NE [NE; NE]	0,06 [0,01; 0,48]; p=0,0003 0,07 [0,01; 0,50] 0,07 [0,01; 0,52] -0,04 [-0,06; -0,02]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Kortikotropin im Blut erhöht	14/358 (3,9)	NE [NE; NE]	1/368 (0,3)	NE [NE; NE]	11,84 [1,55; 90,17]; p=0,0024 14,94 [1,95; 114,19] 14,39 [1,90; 108,87] 0,04 [0,02; 0,06]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	252/358 (70,4)	2,4 [1,6; 3,6]	196/368 (53,3)	7,2 [5,0; 10,0]	1,59 [1,32; 1,92]; p<0,0001 2,09 [1,54; 2,83] 1,32 [1,18; 1,49] 0,17 [0,10; 0,24]
PT Husten	104/358 (29,1)	NE [24,9; NE]	80/368 (21,7)	NE [25,0; NE]	1,16 [0,87; 1,56]; p=0,3138 1,47 [1,05; 2,06] 1,34 [1,04; 1,72] 0,07 [0,01; 0,14]
PT Dysphonie	132/358 (36,9)	NE [NE; NE]	16/368 (4,3)	NE [NE; NE]	10,05 [5,98; 16,90]; p<0,0001 12,85 [7,45; 22,16] 8,48 [5,15; 13,95] 0,33 [0,27; 0,38]
PT Dyspnoe	76/358 (21,2)	NE [NE; NE]	53/368 (14,4)	NE [NE; NE]	1,40 [0,98; 1,99]; p=0,0613 1,60 [1,09; 2,36] 1,47 [1,07; 2,03] 0,07 [0,01; 0,12]
PT Epistaxis	35/358 (9,8)	NE [NE; NE]	42/368 (11,4)	NE [NE; NE]	0,71 [0,45; 1,12]; p=0,1396 0,84 [0,52; 1,35] 0,86 [0,56; 1,31] -0,02 [-0,06; 0,03]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Schmerzen im Oropharynx	40/358 (11,2)	NE [NE; NE]	27/368 (7,3)	NE [NE; NE]	1,37 [0,84; 2,23]; p=0,2085 1,59 [0,95; 2,65] 1,52 [0,96; 2,43] 0,04 [0,00; 0,08]
PT Rhinorrhoe	28/358 (7,8)	NE [NE; NE]	11/368 (3,0)	NE [NE; NE]	2,18 [1,08; 4,38]; p=0,0254 2,75 [1,35; 5,62] 2,62 [1,32; 5,18] 0,05 [0,02; 0,08]
PT Nasenverstopfung	20/358 (5,6)	NE [NE; NE]	16/368 (4,3)	NE [NE; NE]	1,10 [0,57; 2,12]; p=0,7850 1,30 [0,66; 2,55] 1,28 [0,68; 2,44] 0,01 [-0,02; 0,04]
PT Belastungsdyspnoe	21/358 (5,9)	NE [NE; NE]	14/368 (3,8)	NE [NE; NE]	1,26 [0,64; 2,49]; p=0,5007 1,58 [0,79; 3,15] 1,54 [0,80; 2,98] 0,02 [-0,01; 0,05]
PT Husten mit Auswurf	15/358 (4,2)	NE [NE; NE]	10/368 (2,7)	NE [NE; NE]	1,29 [0,58; 2,88]; p=0,5337 1,57 [0,69; 3,53] 1,54 [0,70; 3,39] 0,01 [-0,01; 0,04]
PT Lungenembolie	10/358 (2,8)	NE [NE; NE]	7/368 (1,9)	NE [NE; NE]	1,27 [0,48; 3,34]; p=0,6318 1,48 [0,56; 3,94] 1,47 [0,57; 3,82] 0,01 [-0,01; 0,03]



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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Pleuraerguss	4/358 (1,1)	NE [NE; NE]	12/368 (3,3)	NE [NE; NE]	0,30 [0,10; 0,92]; p=0,0257 0,34 [0,11; 1,05] 0,34 [0,11; 1,05] -0,02 [-0,04; 0,00]
SOC Erkrankungen des Nervensystems	201/358 (56,1)	9,1 [5,1; 12,1]	219/368 (59,5)	2,8 [2,1; 4,3]	0,78 [0,64; 0,95]; p=0,0112 0,87 [0,65; 1,17] 0,94 [0,83; 1,07] -0,03 [-0,11; 0,04]
PT Geschmacksstörung	53/358 (14,8)	NE [NE; NE]	133/368 (36,1)	NE [21,3; NE]	0,31 [0,23; 0,43]; p<0,0001 0,31 [0,21; 0,44] 0,41 [0,31; 0,54] -0,21 [-0,27; -0,15]
PT Kopfschmerz	92/358 (25,7)	30,2 [NE; NE]	71/368 (19,3)	NE [NE; NE]	1,24 [0,91; 1,69]; p=0,1741 1,45 [1,02; 2,06] 1,33 [1,01; 1,75] 0,06 [0,00; 0,12]
PT Schwindelgefühl	49/358 (13,7)	NE [NE; NE]	45/368 (12,2)	NE [NE; NE]	0,97 [0,65; 1,46]; p=0,8862 1,14 [0,74; 1,76] 1,12 [0,77; 1,63] 0,01 [-0,03; 0,06]
PT Parästhesie	13/358 (3,6)	NE [NE; NE]	16/368 (4,3)	NE [NE; NE]	0,71 [0,34; 1,47]; p=0,3518 0,83 [0,39; 1,75] 0,84 [0,41; 1,71] -0,01 [-0,04; 0,02]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT periphere sensorische Neuropathie	16/358 (4,5)	NE [NE; NE]	11/368 (3,0)	NE [NE; NE]	1,26 [0,58; 2,71]; p=0,5619 1,52 [0,69; 3,32] 1,50 [0,70; 3,18] 0,01 [-0,01; 0,04]
PT Tremor	11/358 (3,1)	NE [NE; NE]	4/368 (1,1)	NE [NE; NE]	2,33 [0,74; 7,33]; p=0,1383 2,88 [0,91; 9,15] 2,83 [0,91; 8,80] 0,02 [0,00; 0,04]
PT Ageusie	2/358 (0,6)	NE [NE; NE]	11/368 (3,0)	NE [NE; NE]	0,18 [0,04; 0,79]; p=0,0104 0,18 [0,04; 0,83] 0,19 [0,04; 0,84] -0,02 [-0,04; -0,01]
<b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	206/358 (57,5)	8,3 [5,9; 10,8]	200/368 (54,3)	6,5 [5,2; 9,4]	0,92 [0,75; 1,12]; p=0,3888 1,14 [0,85; 1,53] 1,06 [0,93; 1,20] 0,03 [-0,04; 0,10]
PT Appetit vermindert	108/358 (30,2)	NE [NE; NE]	116/368 (31,5)	NE [20,1; NE]	0,83 [0,64; 1,08]; p=0,1598 0,94 [0,68; 1,29] 0,96 [0,77; 1,19] -0,01 [-0,08; 0,05]
PT Hypophosphatämie	33/358 (9,2)	29,4 [29,4; NE]	31/368 (8,4)	NE [NE; NE]	0,83 [0,50; 1,36]; p=0,4568 1,10 [0,66; 1,84] 1,09 [0,69; 1,75] 0,01 [-0,03; 0,05]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Hypertriglyzeridämie	28/358 (7,8)	NE [NE; NE]	27/368 (7,3)	NE [NE; NE]	0,92 [0,54; 1,56]; p=0,7540 1,07 [0,62; 1,86] 1,07 [0,64; 1,77] 0,00 [-0,03; 0,04]
PT Hypomagnesiämie	26/358 (7,3)	NE [NE; NE]	18/368 (4,9)	NE [NE; NE]	1,23 [0,67; 2,25]; p=0,5022 1,52 [0,82; 2,83] 1,48 [0,83; 2,66] 0,02 [-0,01; 0,06]
PT Hyponatriämie	22/358 (6,1)	NE [NE; NE]	20/368 (5,4)	NE [NE; NE]	0,97 [0,53; 1,78]; p=0,9177 1,14 [0,61; 2,13] 1,13 [0,63; 2,04] 0,01 [-0,03; 0,04]
PT Hyperglykämie	21/358 (5,9)	NE [NE; NE]	13/368 (3,5)	NE [NE; NE]	1,38 [0,69; 2,77]; p=0,3560 1,70 [0,84; 3,45] 1,66 [0,84; 3,27] 0,02 [-0,01; 0,05]
PT Hypokaliämie	17/358 (4,7)	NE [NE; NE]	15/368 (4,1)	NE [NE; NE]	0,95 [0,47; 1,91]; p=0,8869 1,17 [0,58; 2,39] 1,16 [0,59; 2,30] 0,01 [-0,02; 0,04]
PT Hyperkaliämie	17/358 (4,7)	NE [NE; NE]	14/368 (3,8)	NE [NE; NE]	0,98 [0,48; 2,00]; p=0,9604 1,26 [0,61; 2,60] 1,25 [0,62; 2,49] 0,01 [-0,02; 0,04]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Dehydratation	18/358 (5,0)	NE [NE; NE]	7/368 (1,9)	NE [NE; NE]	2,15 [0,89; 5,17]; p=0,0798 2,73 [1,13; 6,62] 2,64 [1,12; 6,25] 0,03 [0,00; 0,06]
PT Hyperurikämie	14/358 (3,9)	NE [NE; NE]	6/368 (1,6)	NE [NE; NE]	1,97 [0,76; 5,15]; p=0,1565 2,46 [0,93; 6,46] 2,40 [0,93; 6,17] 0,02 [0,00; 0,05]
PT Dyslipidämie	10/358 (2,8)	NE [NE; NE]	5/368 (1,4)	NE [NE; NE]	1,44 [0,49; 4,24]; p=0,5030 2,09 [0,71; 6,16] 2,06 [0,71; 5,96] 0,01 [-0,01; 0,04]
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	208/358 (58,1)	7,1 [4,3; 10,9]	188/368 (51,1)	8,0 [5,8; 14,2]	1,12 [0,92; 1,36]; p=0,2768 1,33 [0,99; 1,78] 1,14 [1,00; 1,30] 0,07 [0,00; 0,14]
PT Rückenschmerzen	77/358 (21,5)	NE [NE; NE]	67/368 (18,2)	NE [NE; NE]	1,05 [0,75; 1,45]; p=0,7874 1,23 [0,85; 1,77] 1,18 [0,88; 1,58] 0,03 [-0,02; 0,09]
PT Arthralgie	79/358 (22,1)	NE [NE; NE]	52/368 (14,1)	NE [NE; NE]	1,43 [1,01; 2,03]; p=0,0435 1,72 [1,17; 2,53] 1,56 [1,14; 2,15] 0,08 [0,02; 0,14]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Schmerz in einer Extremität	57/358 (15,9)	NE [NE; NE]	50/368 (13,6)	NE [NE; NE]	0,98 [0,67; 1,44]; p=0,9217 1,20 [0,80; 1,82] 1,17 [0,83; 1,66] 0,02 [-0,03; 0,07]
PT Myalgie	40/358 (11,2)	29,2 [29,2; NE]	26/368 (7,1)	NE [NE; NE]	1,44 [0,87; 2,37]; p=0,1497 1,65 [0,99; 2,77] 1,58 [0,99; 2,53] 0,04 [0,00; 0,08]
PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	38/358 (10,6)	NE [NE; NE]	19/368 (5,2)	NE [NE; NE]	1,76 [1,01; 3,06]; p=0,0423 2,18 [1,23; 3,86] 2,06 [1,21; 3,50] 0,05 [0,02; 0,09]
PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	21/358 (5,9)	NE [NE; NE]	16/368 (4,3)	NE [NE; NE]	1,07 [0,56; 2,06]; p=0,8353 1,37 [0,70; 2,67] 1,35 [0,72; 2,54] 0,02 [-0,02; 0,05]
PT Muskelspasmen	20/358 (5,6)	NE [NE; NE]	16/368 (4,3)	NE [NE; NE]	1,04 [0,54; 2,01]; p=0,9110 1,30 [0,66; 2,55] 1,28 [0,68; 2,44] 0,01 [-0,02; 0,04]
PT Knochenschmerzen	15/358 (4,2)	NE [NE; NE]	14/368 (3,8)	NE [NE; NE]	0,93 [0,45; 1,94]; p=0,8500 1,11 [0,53; 2,33] 1,10 [0,54; 2,25] 0,00 [-0,02; 0,03]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Nackenschmerzen	20/358 (5,6)	NE [NE; NE]	8/368 (2,2)	NE [NE; NE]	2,01 [0,88; 4,60]; p=0,0901 2,66 [1,16; 6,13] 2,57 [1,15; 5,76] 0,03 [0,01; 0,06]
PT Flankenschmerz	16/358 (4,5)	NE [NE; NE]	11/368 (3,0)	NE [NE; NE]	1,24 [0,57; 2,68]; p=0,5885 1,52 [0,69; 3,32] 1,50 [0,70; 3,18] 0,01 [-0,01; 0,04]
PT Muskuläre Schwäche	11/358 (3,1)	NE [NE; NE]	10/368 (2,7)	NE [NE; NE]	0,99 [0,42; 2,35]; p=0,9895 1,13 [0,48; 2,71] 1,13 [0,49; 2,63] 0,00 [-0,02; 0,03]
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>	208/358 (58,1)	3,4 [2,3; 8,8]	166/368 (45,1)	18,4 [7,7; NE]	1,35 [1,10; 1,66]; p=0,0037 1,69 [1,26; 2,26] 1,29 [1,12; 1,49] 0,13 [0,06; 0,20]
PT Hypertonie	180/358 (50,3)	11,1 [3,3; NE]	146/368 (39,7)	NE [NE; NE]	1,33 [1,07; 1,66]; p=0,0101 1,54 [1,15; 2,06] 1,27 [1,08; 1,49] 0,11 [0,03; 0,18]
PT Hypotonie	21/358 (5,9)	NE [NE; NE]	17/368 (4,6)	NE [NE; NE]	1,02 [0,54; 1,95]; p=0,9442 1,29 [0,67; 2,48] 1,27 [0,68; 2,37] 0,01 [-0,02; 0,04]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	175/358 (48,9)	14,3 [11,6; 17,5]	141/368 (38,3)	18,3 [13,1; 26,1]	1,15 [0,92; 1,43]; p=0,2285 1,54 [1,15; 2,07] 1,28 [1,08; 1,51] 0,11 [0,03; 0,18]
PT Nasopharyngitis	36/358 (10,1)	NE [28,1; NE]	27/368 (7,3)	NE [NE; NE]	1,05 [0,64; 1,75]; p=0,8370 1,41 [0,84; 2,38] 1,37 [0,85; 2,21] 0,03 [-0,01; 0,07]
PT Infektion der oberen Atemwege	28/358 (7,8)	NE [NE; NE]	20/368 (5,4)	NE [26,3; NE]	1,15 [0,65; 2,04]; p=0,6367 1,48 [0,82; 2,67] 1,44 [0,83; 2,51] 0,02 [-0,01; 0,06]
PT Harnwegsinfektion	24/358 (6,7)	NE [NE; NE]	14/368 (3,8)	NE [NE; NE]	1,53 [0,79; 2,96]; p=0,2069 1,82 [0,92; 3,57] 1,76 [0,93; 3,35] 0,03 [0,00; 0,06]
PT Sinusitis	16/358 (4,5)	NE [NE; NE]	6/368 (1,6)	NE [NE; NE]	2,33 [0,91; 5,99]; p=0,0693 2,82 [1,09; 7,30] 2,74 [1,08; 6,93] 0,03 [0,00; 0,05]
PT Bronchitis	11/358 (3,1)	NE [NE; NE]	8/368 (2,2)	NE [NE; NE]	1,10 [0,44; 2,74]; p=0,8425 1,43 [0,57; 3,59] 1,41 [0,58; 3,47] 0,01 [-0,01; 0,03]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Zahninfektion	5/358 (1,4)	NE [NE; NE]	10/368 (2,7)	NE [NE; NE]	0,46 [0,16; 1,34]; p=0,1435 0,51 [0,17; 1,50] 0,51 [0,18; 1,49] -0,01 [-0,03; 0,01]
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	48/358 (13,4)	NE [NE; NE]	162/368 (44,0)	13,2 [8,2; NE]	0,21 [0,15; 0,29]; p<0,0001 0,20 [0,14; 0,28] 0,30 [0,23; 0,41] -0,31 [-0,37; -0,24]
PT Anämie	20/358 (5,6)	NE [NE; NE]	78/368 (21,2)	NE [NE; NE]	0,20 [0,12; 0,32]; p<0,0001 0,22 [0,13; 0,37] 0,26 [0,16; 0,42] -0,16 [-0,20; -0,11]
PT Thrombozytopenie	15/358 (4,2)	NE [NE; NE]	74/368 (20,1)	NE [NE; NE]	0,17 [0,10; 0,30]; p<0,0001 0,17 [0,10; 0,31] 0,21 [0,12; 0,36] -0,16 [-0,21; -0,11]
PT Neutropenie	7/358 (2,0)	NE [NE; NE]	75/368 (20,4)	NE [NE; NE]	0,07 [0,03; 0,16]; p<0,0001 0,08 [0,04; 0,17] 0,10 [0,04; 0,21] -0,18 [-0,23; -0,14]
PT Leukopenie	1/358 (0,3)	NE [NE; NE]	22/368 (6,0)	NE [NE; NE]	0,04 [0,01; 0,30]; p<0,0001 0,04 [0,01; 0,33] 0,05 [0,01; 0,34] -0,06 [-0,08; -0,03]



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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Endokrine Erkrankungen</b>	122/358 (34,1)	NE [23,9; NE]	73/368 (19,8)	NE [24,1; NE]	1,66 [1,24; 2,22]; p=0,0006 2,09 [1,49; 2,93] 1,72 [1,34; 2,21] 0,14 [0,08; 0,21]
PT Hypothyreose	96/358 (26,8)	NE [NE; NE]	64/368 (17,4)	NE [24,1; NE]	1,42 [1,03; 1,95]; p=0,0294 1,74 [1,22; 2,49] 1,54 [1,16; 2,04] 0,09 [0,03; 0,15]
PT Hyperthyroidismus	20/358 (5,6)	NE [NE; NE]	5/368 (1,4)	NE [NE; NE]	3,75 [1,40; 10,01]; p=0,0046 4,30 [1,59; 11,57] 4,11 [1,56; 10,84] 0,04 [0,02; 0,07]
PT Nebenniereninsuffizienz	13/358 (3,6)	NE [NE; NE]	1/368 (0,3)	NE [NE; NE]	10,95 [1,43; 83,91]; p=0,0039 13,83 [1,80; 106,27] 13,36 [1,76; 101,62] 0,03 [0,01; 0,05]
<b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	101/358 (28,2)	NE [NE; NE]	55/368 (14,9)	NE [NE; NE]	1,78 [1,28; 2,47]; p=0,0006 2,24 [1,55; 3,23] 1,89 [1,41; 2,53] 0,13 [0,07; 0,19]
PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	41/358 (11,5)	NE [NE; NE]	0/368 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 96,33 [5,90; 1572,30] 85,31 [5,27; 1381,58] 0,11 [0,08; 0,15]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Kontusion	16/358 (4,5)	NE [NE; NE]	11/368 (3,0)	NE [NE; NE]	1,18 [0,54; 2,55]; p=0,6750 1,52 [0,69; 3,32] 1,50 [0,70; 3,18] 0,01 [-0,01; 0,04]
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	82/358 (22,9)	NE [NE; NE]	67/368 (18,2)	NE [NE; NE]	1,03 [0,74; 1,42]; p=0,8600 1,33 [0,93; 1,92] 1,26 [0,94; 1,68] 0,05 [-0,01; 0,11]
PT Proteinurie	21/358 (5,9)	NE [NE; NE]	13/368 (3,5)	NE [NE; NE]	1,47 [0,73; 2,94]; p=0,2739 1,70 [0,84; 3,45] 1,66 [0,84; 3,27] 0,02 [-0,01; 0,05]
PT Hämaturie	9/358 (2,5)	NE [NE; NE]	17/368 (4,6)	NE [NE; NE]	0,46 [0,20; 1,03]; p=0,0517 0,53 [0,23; 1,21] 0,54 [0,25; 1,20] -0,02 [-0,05; 0,01]
PT akute Nierenschädigung	14/358 (3,9)	NE [NE; NE]	8/368 (2,2)	NE [NE; NE]	1,54 [0,64; 3,68]; p=0,3286 1,83 [0,76; 4,42] 1,80 [0,76; 4,24] 0,02 [-0,01; 0,04]
PT Pollakisurie	12/358 (3,4)	NE [NE; NE]	7/368 (1,9)	NE [NE; NE]	1,47 [0,58; 3,75]; p=0,4163 1,79 [0,70; 4,60] 1,76 [0,70; 4,42] 0,01 [-0,01; 0,04]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Dysurie	10/358 (2,8)	NE [NE; NE]	7/368 (1,9)	NE [NE; NE]	1,23 [0,47; 3,24]; p=0,6759 1,48 [0,56; 3,94] 1,47 [0,57; 3,82] 0,01 [-0,01; 0,03]
PT Chromurie	1/358 (0,3)	NE [NE; NE]	10/368 (2,7)	NE [NE; NE]	0,10 [0,01; 0,75]; p=0,0053 0,10 [0,01; 0,79] 0,10 [0,01; 0,80] -0,02 [-0,04; -0,01]
<b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>	62/358 (17,3)	NE [29,0; NE]	60/368 (16,3)	NE [NE; NE]	0,92 [0,64; 1,32]; p=0,6528 1,08 [0,73; 1,59] 1,06 [0,77; 1,47] 0,01 [-0,04; 0,06]
PT Schlaflosigkeit	35/358 (9,8)	NE [29,0; NE]	31/368 (8,4)	NE [NE; NE]	1,02 [0,62; 1,65]; p=0,9510 1,18 [0,71; 1,96] 1,16 [0,73; 1,84] 0,01 [-0,03; 0,06]
PT Angst	21/358 (5,9)	NE [NE; NE]	21/368 (5,7)	NE [NE; NE]	0,88 [0,48; 1,61]; p=0,6775 1,03 [0,55; 1,92] 1,03 [0,57; 1,85] 0,00 [-0,03; 0,04]
PT Depression	7/358 (2,0)	NE [NE; NE]	14/368 (3,8)	NE [NE; NE]	0,46 [0,18; 1,14]; p=0,0847 0,50 [0,20; 1,26] 0,51 [0,21; 1,26] -0,02 [-0,04; 0,01]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Augenerkrankungen</b>	51/358 (14,2)	NE [27,6; NE]	58/368 (15,8)	NE [25,6; NE]	0,72 [0,49; 1,05]; p=0,0892 0,89 [0,59; 1,34] 0,90 [0,64; 1,28] -0,02 [-0,07; 0,04]
PT Tränensekretion verstärkt	3/358 (0,8)	NE [NE; NE]	12/368 (3,3)	NE [NE; NE]	0,15 [0,04; 0,58]; p=0,0019 0,25 [0,07; 0,90] 0,26 [0,07; 0,90] -0,02 [-0,04; 0,00]
PT Periorbitalödem	2/358 (0,6)	NE [NE; NE]	13/368 (3,5)	NE [NE; NE]	0,13 [0,03; 0,57]; p=0,0014 0,15 [0,03; 0,68] 0,16 [0,04; 0,70] -0,03 [-0,05; -0,01]
PT Sehen verschwommen	4/358 (1,1)	NE [27,6; NE]	10/368 (2,7)	NE [NE; NE]	0,29 [0,08; 1,07]; p=0,0479 0,40 [0,13; 1,30] 0,41 [0,13; 1,30] -0,02 [-0,04; 0,00]
<b>SOC Herzerkrankungen</b>	51/358 (14,2)	NE [NE; NE]	31/368 (8,4)	NE [NE; NE]	1,54 [0,98; 2,41]; p=0,0568 1,81 [1,13; 2,90] 1,69 [1,11; 2,58] 0,06 [0,01; 0,10]
PT Bradykardie	11/358 (3,1)	NE [NE; NE]	1/368 (0,3)	NE [NE; NE]	11,15 [1,44; 86,46]; p=0,0037 11,63 [1,49; 90,59] 11,31 [1,47; 87,13] 0,03 [0,01; 0,05]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	30/358 (8,4)	NE [NE; NE]	34/368 (9,2)	NE [NE; NE]	0,73 [0,44; 1,19]; p=0,2019 0,90 [0,54; 1,50] 0,91 [0,57; 1,45] -0,01 [-0,05; 0,03]
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	24/358 (6,7)	NE [NE; NE]	28/368 (7,6)	NE [NE; NE]	0,75 [0,43; 1,29]; p=0,2906 0,87 [0,50; 1,54] 0,88 [0,52; 1,49] -0,01 [-0,05; 0,03]
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	27/358 (7,5)	NE [NE; NE]	18/368 (4,9)	NE [NE; NE]	1,24 [0,68; 2,26]; p=0,4837 1,59 [0,86; 2,93] 1,54 [0,86; 2,75] 0,03 [-0,01; 0,06]
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	28/358 (7,8)	NE [NE; NE]	16/368 (4,3)	NE [NE; NE]	1,55 [0,83; 2,87]; p=0,1632 1,87 [0,99; 3,51] 1,80 [0,99; 3,27] 0,03 [0,00; 0,07]
SOC Erkrankungen des Immunsystems	20/358 (5,6)	NE [NE; NE]	4/368 (1,1)	NE [NE; NE]	4,22 [1,44; 12,37]; p=0,0044 5,38 [1,82; 15,91] 5,14 [1,77; 14,89] 0,04 [0,02; 0,07]
<p>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class.</p>					

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

Tabelle 4-100 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (SOC/PT für häufige Ereignisse, die bei ≥10% der Patienten in einem Studienarm oder ≥10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	62/72 (86,1)	1,4 [1,1; 2,9]	49/70 (70,0)	0,9 [0,5; 2,3]	0,99 [0,67; 1,44]; p=0,9464 2,66 [1,15; 6,16] 1,23 [1,03; 1,47] 0,16 [0,03; 0,29]
PT Diarrhoe	36/72 (50,0)	7,3 [4,5; 9,7]	17/70 (24,3)	NE [6,7; NE]	1,72 [0,96; 3,06]; p=0,0633 3,12 [1,52; 6,38] 2,06 [1,28; 3,31] 0,26 [0,10; 0,41]
PT Übelkeit	22/72 (30,6)	NE [11,1; NE]	28/70 (40,0)	6,8 [3,2; NE]	0,56 [0,32; 0,99]; p=0,0438 0,66 [0,33; 1,32] 0,76 [0,49; 1,20] -0,09 [-0,25; 0,06]
PT Erbrechen	18/72 (25,0)	NE [NE; NE]	19/70 (27,1)	NE [7,0; NE]	0,77 [0,40; 1,48]; p=0,4366 0,89 [0,42; 1,89] 0,92 [0,53; 1,60] -0,02 [-0,17; 0,12]
PT Stomatitis	21/72 (29,2)	24,8 [24,8; NE]	11/70 (15,7)	NE [NE; NE]	1,60 [0,76; 3,35]; p=0,2093 2,21 [0,97; 5,02] 1,86 [0,97; 3,56] 0,13 [0,00; 0,27]

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

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Abdominalschmerz	15/72 (20,8)	NE [NE; NE]	13/70 (18,6)	NE [14,4; NE]	0,81 [0,38; 1,72]; p=0,5779 1,15 [0,50; 2,64] 1,12 [0,58; 2,18] 0,02 [-0,11; 0,15]
PT Obstipation	17/72 (23,6)	NE [NE; NE]	9/70 (12,9)	NE [NE; NE]	1,54 [0,68; 3,48]; p=0,2992 2,09 [0,86; 5,08] 1,84 [0,88; 3,84] 0,11 [-0,02; 0,23]
PT Dyspepsie	8/72 (11,1)	NE [NE; NE]	7/70 (10,0)	NE [NE; NE]	0,79 [0,28; 2,22]; p=0,6556 1,12 [0,38; 3,29] 1,11 [0,43; 2,90] 0,01 [-0,09; 0,11]
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	50/72 (69,4)	1,9 [0,5; 6,5]	51/70 (72,9)	1,2 [0,7; 3,4]	0,77 [0,51; 1,17]; p=0,2210 0,85 [0,41; 1,75] 0,95 [0,77; 1,18] -0,03 [-0,18; 0,11]
PT Ermüdung	19/72 (26,4)	NE [NE; NE]	19/70 (27,1)	NE [7,4; NE]	0,83 [0,44; 1,59]; p=0,5808 0,96 [0,46; 2,02] 0,97 [0,56; 1,68] -0,01 [-0,15; 0,14]
PT Asthenie	11/72 (15,3)	NE [NE; NE]	12/70 (17,1)	NE [NE; NE]	0,68 [0,30; 1,57]; p=0,3659 0,87 [0,36; 2,13] 0,89 [0,42; 1,88] -0,02 [-0,14; 0,10]

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

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Schleimhautentzündung	10/72 (13,9)	NE [NE; NE]	12/70 (17,1)	NE [13,3; NE]	0,62 [0,26; 1,44]; p=0,2590 0,78 [0,31; 1,94] 0,81 [0,37; 1,75] -0,03 [-0,15; 0,09]
PT Fieber	12/72 (16,7)	NE [NE; NE]	5/70 (7,1)	NE [NE; NE]	2,25 [0,79; 6,44]; p=0,1210 2,60 [0,86; 7,82] 2,33 [0,87; 6,28] 0,10 [-0,01; 0,20]
PT Ödem peripher	9/72 (12,5)	NE [NE; NE]	7/70 (10,0)	NE [NE; NE]	0,95 [0,35; 2,58]; p=0,9167 1,29 [0,45; 3,67] 1,25 [0,49; 3,17] 0,02 [-0,08; 0,13]
PT Schüttelfrost	9/72 (12,5)	NE [NE; NE]	2/70 (2,9)	NE [NE; NE]	4,33 [0,92; 20,46]; p=0,0449 4,86 [1,01; 23,35] 4,38 [0,98; 19,54] 0,10 [0,01; 0,18]
<b>SOC Untersuchungen</b>	45/72 (62,5)	3,6 [1,4; 7,0]	33/70 (47,1)	8,5 [2,8; 9,7]	1,16 [0,73; 1,83]; p=0,5326 1,87 [0,96; 3,65] 1,33 [0,98; 1,80] 0,15 [-0,01; 0,32]
PT Alaninaminotransferase erhöht	12/72 (16,7)	NE [20,3; NE]	5/70 (7,1)	NE [NE; NE]	1,83 [0,63; 5,30]; p=0,2573 2,60 [0,86; 7,82] 2,33 [0,87; 6,28] 0,10 [-0,01; 0,20]



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

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Gewicht erniedrigt	13/72 (18,1)	NE [NE; NE]	4/70 (5,7)	NE [NE; NE]	2,28 [0,73; 7,08]; p=0,1444 3,64 [1,12; 11,77] 3,16 [1,08; 9,22] 0,12 [0,02; 0,23]
PT Thyreotropin im Blut erhöht	10/72 (13,9)	NE [NE; NE]	5/70 (7,1)	NE [13,3; NE]	1,27 [0,42; 3,80]; p=0,6691 2,10 [0,68; 6,48] 1,94 [0,70; 5,40] 0,07 [-0,03; 0,17]
PT Aspartataminotransferase erhöht	8/72 (11,1)	NE [NE; NE]	6/70 (8,6)	NE [NE; NE]	1,09 [0,37; 3,20]; p=0,8680 1,33 [0,44; 4,06] 1,30 [0,47; 3,55] 0,03 [-0,07; 0,12]
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	6/72 (8,3)	NE [NE; NE]	7/70 (10,0)	NE [NE; NE]	0,72 [0,24; 2,15]; p=0,5500 0,82 [0,26; 2,57] 0,83 [0,29; 2,36] -0,02 [-0,11; 0,08]
PT Auswurfraction verkleinert	8/72 (11,1)	NE [NE; NE]	2/70 (2,9)	NE [NE; NE]	3,17 [0,66; 15,09]; p=0,1272 4,25 [0,87; 20,77] 3,89 [0,86; 17,68] 0,08 [0,00; 0,16]

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

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	40/72 (55,6)	6,4 [2,7; 11,4]	37/70 (52,9)	5,9 [1,9; 11,2]	0,85 [0,54; 1,34]; p=0,4729 1,11 [0,58; 2,16] 1,05 [0,78; 1,42] 0,03 [-0,14; 0,19]
PT Appetit vermindert	16/72 (22,2)	NE [NE; NE]	20/70 (28,6)	NE [6,9; NE]	0,62 [0,32; 1,22]; p=0,1634 0,71 [0,33; 1,53] 0,78 [0,44; 1,37] -0,06 [-0,21; 0,08]
PT Hyperkalzämie	3/72 (4,2)	NE [NE; NE]	9/70 (12,9)	NE [15,8; NE]	0,26 [0,07; 0,96]; p=0,0298 0,29 [0,08; 1,14] 0,32 [0,09; 1,15] -0,09 [-0,18; 0,00]
PT Hypertriglyzeridämie	9/72 (12,5)	NE [22,9; NE]	0/70 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 21,09 [1,20; 369,80] 18,48 [1,10; 311,58] 0,12 [0,05; 0,20]
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	39/72 (54,2)	6,0 [2,8; 16,0]	36/70 (51,4)	5,5 [1,9; 12,4]	0,94 [0,59; 1,49]; p=0,7916 1,12 [0,58; 2,16] 1,05 [0,77; 1,44] 0,03 [-0,14; 0,19]
PT Husten	16/72 (22,2)	NE [16,1; NE]	14/70 (20,0)	NE [10,1; NE]	0,81 [0,39; 1,68]; p=0,5712 1,14 [0,51; 2,56] 1,11 [0,59; 2,10] 0,02 [-0,11; 0,16]

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

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Dyspnoe	15/72 (20,8)	NE [17,1; NE]	10/70 (14,3)	NE [NE; NE]	1,28 [0,57; 2,85]; p=0,5511 1,58 [0,66; 3,80] 1,46 [0,70; 3,02] 0,07 [-0,06; 0,19]
PT Epistaxis	8/72 (11,1)	NE [NE; NE]	9/70 (12,9)	NE [NE; NE]	0,75 [0,29; 1,97]; p=0,5609 0,85 [0,31; 2,34] 0,86 [0,35; 2,11] -0,02 [-0,12; 0,09]
PT Dysphonie	8/72 (11,1)	NE [NE; NE]	1/70 (1,4)	NE [11,4; NE]	7,47 [0,93; 60,13]; p=0,0268 8,62 [1,05; 70,89] 7,78 [1,00; 60,58] 0,10 [0,02; 0,17]
<b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	42/72 (58,3)	3,5 [1,6; 8,1]	32/70 (45,7)	5,6 [1,5; NE]	1,03 [0,64; 1,65]; p=0,9058 1,66 [0,86; 3,23] 1,28 [0,93; 1,76] 0,13 [-0,04; 0,29]
PT palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom	21/72 (29,2)	NE [NE; NE]	12/70 (17,1)	NE [11,8; NE]	1,48 [0,72; 3,02]; p=0,2835 1,99 [0,89; 4,44] 1,70 [0,91; 3,19] 0,12 [-0,02; 0,26]
PT trockene Haut	9/72 (12,5)	NE [NE; NE]	5/70 (7,1)	NE [NE; NE]	1,47 [0,48; 4,45]; p=0,4979 1,86 [0,59; 5,85] 1,75 [0,62; 4,96] 0,05 [-0,04; 0,15]

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

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Ausschlag	6/72 (8,3)	NE [NE; NE]	7/70 (10,0)	NE [NE; NE]	0,59 [0,19; 1,82]; p=0,3541 0,82 [0,26; 2,57] 0,83 [0,29; 2,36] -0,02 [-0,11; 0,08]
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>	46/72 (63,9)	1,9 [1,1; 5,5]	24/70 (34,3)	NE [5,6; NE]	2,11 [1,28; 3,47]; p=0,0028 3,39 [1,70; 6,75] 1,86 [1,29; 2,69] 0,30 [0,14; 0,45]
PT Hypertonie	39/72 (54,2)	3,3 [1,2; NE]	16/70 (22,9)	NE [NE; NE]	2,77 [1,54; 4,97]; p=0,0004 3,99 [1,93; 8,24] 2,37 [1,47; 3,83] 0,31 [0,16; 0,46]
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>	39/72 (54,2)	8,0 [2,9; 12,3]	30/70 (42,9)	16,1 [2,5; NE]	0,96 [0,59; 1,56]; p=0,8677 1,58 [0,81; 3,06] 1,26 [0,90; 1,78] 0,11 [-0,05; 0,28]
PT Geschmacksstörung	8/72 (11,1)	NE [NE; NE]	15/70 (21,4)	NE [NE; NE]	0,42 [0,18; 1,00]; p=0,0442 0,46 [0,18; 1,16] 0,52 [0,23; 1,15] -0,10 [-0,22; 0,02]
PT Schwindelgefühl	10/72 (13,9)	NE [NE; NE]	6/70 (8,6)	NE [NE; NE]	1,13 [0,40; 3,18]; p=0,8157 1,72 [0,59; 5,02] 1,62 [0,62; 4,22] 0,05 [-0,05; 0,16]

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

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Kopfschmerz	7/72 (9,7)	NE [NE; NE]	8/70 (11,4)	NE [NE; NE]	0,70 [0,25; 1,94]; p=0,4911 0,83 [0,29; 2,44] 0,85 [0,33; 2,22] -0,02 [-0,12; 0,08]
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	38/72 (52,8)	9,3 [4,3; 20,1]	21/70 (30,0)	NE [5,3; NE]	1,62 [0,95; 2,78]; p=0,0755 2,61 [1,31; 5,20] 1,76 [1,16; 2,68] 0,23 [0,07; 0,39]
PT Arthralgie	17/72 (23,6)	NE [21,7; NE]	4/70 (5,7)	NE [NE; NE]	3,06 [1,01; 9,22]; p=0,0375 5,10 [1,62; 16,05] 4,13 [1,46; 11,67] 0,18 [0,07; 0,29]
PT Rückenschmerzen	10/72 (13,9)	NE [NE; NE]	9/70 (12,9)	NE [NE; NE]	0,90 [0,36; 2,24]; p=0,8230 1,09 [0,42; 2,88] 1,08 [0,47; 2,50] 0,01 [-0,10; 0,12]
PT Myalgie	9/72 (12,5)	31,4 [20,1; 31,4]	2/70 (2,9)	NE [NE; NE]	3,09 [0,64; 14,83]; p=0,1379 4,86 [1,01; 23,35] 4,38 [0,98; 19,54] 0,10 [0,01; 0,18]
PT Schmerz in einer Extremität	9/72 (12,5)	NE [NE; NE]	2/70 (2,9)	NE [NE; NE]	3,54 [0,76; 16,52]; p=0,0859 4,86 [1,01; 23,35] 4,38 [0,98; 19,54] 0,10 [0,01; 0,18]

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

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	8/72 (11,1)	NE [NE; NE]	2/70 (2,9)	NE [NE; NE]	3,14 [0,66; 14,96]; p=0,1311 4,25 [0,87; 20,77] 3,89 [0,86; 17,68] 0,08 [0,00; 0,16]
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	12/72 (16,7)	NE [21,1; NE]	39/70 (55,7)	5,0 [2,1; 6,3]	0,13 [0,07; 0,27]; p<0,0001 0,16 [0,07; 0,35] 0,30 [0,17; 0,52] -0,39 [-0,54; -0,25]
PT Anämie	10/72 (13,9)	NE [21,1; NE]	31/70 (44,3)	8,5 [5,6; 16,4]	0,17 [0,08; 0,35]; p<0,0001 0,20 [0,09; 0,46] 0,31 [0,17; 0,59] -0,30 [-0,45; -0,16]
PT Thrombozytopenie	0/72 (0,0)	NE [NE; NE]	14/70 (20,0)	NE [9,6; NE]	NB [NB; NB]; NB 0,03 [0,00; 0,46] 0,03 [0,00; 0,55] -0,20 [-0,29; -0,11]
PT Neutropenie	0/72 (0,0)	NE [NE; NE]	12/70 (17,1)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 0,03 [0,00; 0,56] 0,04 [0,00; 0,64] -0,17 [-0,26; -0,08]
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	25/72 (34,7)	25,8 [9,0; NE]	22/70 (31,4)	12,8 [5,5; NE]	0,76 [0,42; 1,36]; p=0,3572 1,16 [0,58; 2,34] 1,10 [0,69; 1,77] 0,03 [-0,12; 0,19]

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

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	22/72 (30,6)	NE [11,8; NE]	16/70 (22,9)	NE [8,2; NE]	0,84 [0,43; 1,62]; p=0,5931 1,49 [0,70; 3,14] 1,34 [0,77; 2,33] 0,08 [-0,07; 0,22]
PT Hämaturie	7/72 (9,7)	NE [NE; NE]	10/70 (14,3)	NE [10,9; NE]	0,43 [0,16; 1,14]; p=0,0824 0,65 [0,23; 1,81] 0,68 [0,27; 1,69] -0,05 [-0,15; 0,06]
<b>SOC Endokrine Erkrankungen</b>	24/72 (33,3)	NE [8,3; NE]	7/70 (10,0)	NE [NE; NE]	2,91 [1,25; 6,79]; p=0,0097 4,50 [1,79; 11,31] 3,33 [1,54; 7,24] 0,23 [0,10; 0,36]
PT Hypothyreose	21/72 (29,2)	NE [9,7; NE]	4/70 (5,7)	NE [NE; NE]	4,49 [1,54; 13,13]; p=0,0026 6,79 [2,19; 21,03] 5,10 [1,85; 14,12] 0,23 [0,12; 0,35]
<b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	20/72 (27,8)	NE [NE; NE]	9/70 (12,9)	NE [13,7; NE]	2,21 [0,99; 4,93]; p=0,0471 2,61 [1,09; 6,22] 2,16 [1,06; 4,41] 0,15 [0,02; 0,28]
PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	14/72 (19,4)	NE [NE; NE]	0/70 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 34,95 [2,04; 598,43] 28,21 [1,71; 463,92] 0,19 [0,10; 0,29]

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

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>	22/72 (30,6)	NE [11,1; NE]	7/70 (10,0)	NE [17,7; NE]	2,34 [0,99; 5,54]; p=0,0468 3,96 [1,57; 10,02] 3,06 [1,39; 6,69] 0,21 [0,08; 0,33]
PT Schlaflosigkeit	10/72 (13,9)	NE [NE; NE]	4/70 (5,7)	NE [NE; NE]	1,97 [0,61; 6,34]; p=0,2468 2,66 [0,79; 8,93] 2,43 [0,80; 7,39] 0,08 [-0,01; 0,18]
PT Angst	10/72 (13,9)	NE [NE; NE]	0/70 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 23,69 [1,36; 412,55] 20,42 [1,22; 342,03] 0,14 [0,06; 0,22]
<b>SOC Herzerkrankungen</b>	15/72 (20,8)	NE [16,9; NE]	10/70 (14,3)	NE [NE; NE]	1,21 [0,53; 2,73]; p=0,6512 1,58 [0,66; 3,80] 1,46 [0,70; 3,02] 0,07 [-0,06; 0,19]
<b>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	8/72 (11,1)	NE [NE; NE]	8/70 (11,4)	NE [16,4; NE]	0,70 [0,26; 1,89]; p=0,4742 0,97 [0,34; 2,74] 0,97 [0,39; 2,45] 0,00 [-0,11; 0,10]
<b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>	8/72 (11,1)	NE [NE; NE]	2/70 (2,9)	NE [NE; NE]	2,97 [0,63; 14,14]; p=0,1511 4,25 [0,87; 20,77] 3,89 [0,86; 17,68] 0,08 [0,00; 0,16]



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

<b>JAVELIN Renal 101</b> <b>Ungünstiges Risikoprofil</b> <b>(Safety Analysis Set)</b>	<b>Avelumab + Axitinib</b>		<b>Sunitinib</b>		<b>HR [95%-KI]; p-Wert</b> <b>OR [95%-KI]</b> <b>RR [95%-KI]</b> <b>RD [95%-KI]</b>
	<b>n/N</b> <b>(%)</b>	<b>Median</b> <b>(Monate)</b> <b>[95%-KI]</b>	<b>n/N</b> <b>(%)</b>	<b>Median</b> <b>(Monate)</b> <b>[95%-KI]</b>	
<i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i> HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class,					

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

Tabelle 4-101 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (SOC/PT für häufige Ereignisse, die bei  $\geq 10\%$  der Patienten in einem Studienarm oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Gesamtpopulation

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	376/434 (86,6)	1,4 [1,1; 1,6]	360/439 (82,0)	0,6 [0,5; 0,7]	0,86 [0,74; 1,00]; p=0,0465 1,42 [0,98; 2,06] 1,06 [1,00; 1,12] 0,05 [0,00; 0,09]
PT Diarrhoe	289/434 (66,6)	5,4 [4,5; 6,5]	218/439 (49,7)	6,2 [4,8; 10,5]	1,21 [1,01; 1,44]; p=0,0334 2,02 [1,54; 2,66] 1,34 [1,19; 1,50] 0,17 [0,10; 0,23]
PT Übelkeit	160/434 (36,9)	NE [26,0; NE]	180/439 (41,0)	NE [9,7; NE]	0,73 [0,59; 0,91]; p=0,0045 0,84 [0,64; 1,10] 0,90 [0,76; 1,06] -0,04 [-0,11; 0,02]
PT Stomatitis	109/434 (25,1)	NE [27,4; NE]	108/439 (24,6)	NE [NE; NE]	0,92 [0,70; 1,20]; p=0,5415 1,03 [0,76; 1,40] 1,02 [0,81; 1,29] 0,01 [-0,05; 0,06]
PT Erbrechen	88/434 (20,3)	NE [NE; NE]	97/439 (22,1)	NE [NE; NE]	0,78 [0,58; 1,04]; p=0,0950 0,90 [0,65; 1,24] 0,92 [0,71; 1,19] -0,02 [-0,07; 0,04]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Obstipation	89/434 (20,5)	NE [NE; NE]	72/439 (16,4)	NE [NE; NE]	1,08 [0,79; 1,48]; p=0,6182 1,31 [0,93; 1,85] 1,25 [0,94; 1,66] 0,04 [-0,01; 0,09]
PT Dyspepsie	41/434 (9,4)	NE [NE; NE]	86/439 (19,6)	NE [NE; NE]	0,38 [0,26; 0,55]; p<0,0001 0,43 [0,29; 0,64] 0,48 [0,34; 0,68] -0,10 [-0,15; -0,06]
PT Abdominalschmerz	68/434 (15,7)	NE [NE; NE]	55/439 (12,5)	NE [NE; NE]	1,00 [0,70; 1,43]; p=0,9956 1,30 [0,88; 1,90] 1,25 [0,90; 1,74] 0,03 [-0,01; 0,08]
PT Schmerzen Oberbauch	29/434 (6,7)	NE [NE; NE]	34/439 (7,7)	NE [NE; NE]	0,72 [0,44; 1,19]; p=0,1993 0,85 [0,51; 1,43] 0,86 [0,54; 1,39] -0,01 [-0,04; 0,02]
PT Mundtrockenheit	39/434 (9,0)	NE [NE; NE]	23/439 (5,2)	NE [NE; NE]	1,51 [0,90; 2,54]; p=0,1147 1,79 [1,05; 3,04] 1,72 [1,04; 2,82] 0,04 [0,00; 0,07]
PT Gastroösophageale Refluxerkrankung	17/434 (3,9)	NE [NE; NE]	42/439 (9,6)	NE [NE; NE]	0,34 [0,19; 0,59]; p<0,0001 0,39 [0,22; 0,69] 0,41 [0,24; 0,71] -0,06 [-0,09; -0,02]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Mundschmerzen	33/434 (7,6)	NE [NE; NE]	21/439 (4,8)	NE [NE; NE]	1,48 [0,86; 2,56]; p=0,1566 1,64 [0,93; 2,88] 1,59 [0,93; 2,70] 0,03 [0,00; 0,06]
PT Hämorrhoiden	15/434 (3,5)	NE [NE; NE]	26/439 (5,9)	NE [NE; NE]	0,49 [0,26; 0,93]; p=0,0250 0,57 [0,30; 1,09] 0,58 [0,31; 1,09] -0,02 [-0,05; 0,00]
PT Flatulenz	18/434 (4,1)	NE [NE; NE]	14/439 (3,2)	NE [NE; NE]	1,13 [0,56; 2,28]; p=0,7267 1,31 [0,64; 2,68] 1,30 [0,66; 2,58] 0,01 [-0,02; 0,03]
PT Zahnschmerzen	15/434 (3,5)	NE [NE; NE]	10/439 (2,3)	NE [NE; NE]	1,23 [0,55; 2,75]; p=0,6097 1,54 [0,68; 3,46] 1,52 [0,69; 3,34] 0,01 [-0,01; 0,03]
PT Bauch aufgetrieben	9/434 (2,1)	NE [NE; NE]	15/439 (3,4)	NE [NE; NE]	0,56 [0,25; 1,29]; p=0,1669 0,60 [0,26; 1,38] 0,61 [0,27; 1,37] -0,01 [-0,04; 0,01]
PT Abdominale Beschwerden	10/434 (2,3)	NE [NE; NE]	9/439 (2,1)	NE [NE; NE]	0,92 [0,37; 2,29]; p=0,8646 1,13 [0,45; 2,80] 1,12 [0,46; 2,74] 0,00 [-0,02; 0,02]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Proktalgie	5/434 (1,2)	NE [NE; NE]	10/439 (2,3)	NE [NE; NE]	0,46 [0,16; 1,34]; p=0,1416 0,50 [0,17; 1,48] 0,51 [0,17; 1,47] -0,01 [-0,03; 0,01]
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	334/434 (77,0)	1,0 [0,9; 1,5]	342/439 (77,9)	1,0 [0,8; 1,3]	0,95 [0,81; 1,11]; p=0,5190 0,95 [0,69; 1,30] 0,99 [0,92; 1,06] -0,01 [-0,06; 0,05]
PT Ermüdung	188/434 (43,3)	NE [12,7; NE]	181/439 (41,2)	NE [10,6; NE]	0,98 [0,80; 1,21]; p=0,8663 1,09 [0,83; 1,43] 1,05 [0,90; 1,23] 0,02 [-0,04; 0,09]
PT Asthenie	69/434 (15,9)	NE [NE; NE]	78/439 (17,8)	NE [NE; NE]	0,79 [0,57; 1,10]; p=0,1586 0,87 [0,61; 1,25] 0,89 [0,67; 1,20] -0,02 [-0,07; 0,03]
PT Schleimhautentzündung	69/434 (15,9)	NE [NE; NE]	64/439 (14,6)	NE [NE; NE]	0,94 [0,67; 1,32]; p=0,7085 1,11 [0,77; 1,60] 1,09 [0,80; 1,49] 0,01 [-0,03; 0,06]
PT Fieber	63/434 (14,5)	NE [NE; NE]	64/439 (14,6)	NE [NE; NE]	0,93 [0,65; 1,32]; p=0,6674 0,99 [0,68; 1,45] 1,00 [0,72; 1,37] 0,00 [-0,05; 0,05]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Schüttelfrost	72/434 (16,6)	NE [NE; NE]	35/439 (8,0)	NE [NE; NE]	2,10 [1,39; 3,16]; p=0,0003 2,30 [1,50; 3,52] 2,08 [1,42; 3,05] 0,09 [0,04; 0,13]
PT Ödem peripher	46/434 (10,6)	NE [NE; NE]	51/439 (11,6)	NE [NE; NE]	0,69 [0,46; 1,04]; p=0,0743 0,90 [0,59; 1,38] 0,91 [0,63; 1,33] -0,01 [-0,05; 0,03]
PT Grippeähnliche Erkrankung	26/434 (6,0)	31,5 [NE; NE]	21/439 (4,8)	NE [NE; NE]	0,96 [0,54; 1,73]; p=0,9020 1,27 [0,70; 2,29] 1,25 [0,72; 2,19] 0,01 [-0,02; 0,04]
PT Brustkorbschmerz	25/434 (5,8)	NE [NE; NE]	16/439 (3,6)	NE [NE; NE]	1,26 [0,67; 2,37]; p=0,4731 1,62 [0,85; 3,07] 1,58 [0,86; 2,92] 0,02 [-0,01; 0,05]
PT Schmerz	18/434 (4,1)	NE [NE; NE]	23/439 (5,2)	NE [NE; NE]	0,64 [0,35; 1,20]; p=0,1612 0,78 [0,42; 1,47] 0,79 [0,43; 1,45] -0,01 [-0,04; 0,02]
PT Unwohlsein	14/434 (3,2)	NE [NE; NE]	22/439 (5,0)	NE [NE; NE]	0,56 [0,29; 1,10]; p=0,0881 0,63 [0,32; 1,25] 0,64 [0,33; 1,24] -0,02 [-0,04; 0,01]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	13/434 (3,0)	NE [NE; NE]	19/439 (4,3)	NE [NE; NE]	0,54 [0,27; 1,10]; p=0,0849 0,68 [0,33; 1,40] 0,69 [0,35; 1,38] -0,01 [-0,04; 0,01]
PT Gesichtssödem	3/434 (0,7)	NE [NE; NE]	17/439 (3,9)	NE [NE; NE]	0,15 [0,04; 0,51]; p=0,0004 0,17 [0,05; 0,59] 0,18 [0,05; 0,60] -0,03 [-0,05; -0,01]
<b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	288/434 (66,4)	2,9 [2,3; 3,5]	286/439 (65,1)	2,2 [1,9; 2,5]	0,87 [0,73; 1,02]; p=0,0885 1,06 [0,80; 1,40] 1,02 [0,93; 1,12] 0,01 [-0,05; 0,08]
PT palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom	155/434 (35,7)	NE [NE; NE]	158/439 (36,0)	21,5 [12,9; NE]	0,85 [0,68; 1,07]; p=0,1626 0,99 [0,75; 1,30] 0,99 [0,83; 1,19] 0,00 [-0,07; 0,06]
PT Ausschlag	67/434 (15,4)	NE [NE; NE]	51/439 (11,6)	NE [NE; NE]	1,17 [0,81; 1,69]; p=0,3943 1,39 [0,94; 2,05] 1,33 [0,95; 1,87] 0,04 [-0,01; 0,08]
PT trockene Haut	48/434 (11,1)	NE [NE; NE]	46/439 (10,5)	NE [NE; NE]	0,91 [0,61; 1,36]; p=0,6448 1,06 [0,69; 1,63] 1,06 [0,72; 1,55] 0,01 [-0,04; 0,05]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Pruritus	69/434 (15,9)	NE [NE; NE]	25/439 (5,7)	NE [NE; NE]	2,46 [1,56; 3,89]; p<0,0001 3,13 [1,94; 5,05] 2,79 [1,80; 4,33] 0,10 [0,06; 0,14]
PT Alopezie	19/434 (4,4)	NE [NE; NE]	15/439 (3,4)	NE [NE; NE]	1,02 [0,52; 2,01]; p=0,9536 1,29 [0,65; 2,58] 1,28 [0,66; 2,49] 0,01 [-0,02; 0,04]
PT Erythem	17/434 (3,9)	NE [NE; NE]	15/439 (3,4)	NE [NE; NE]	0,95 [0,47; 1,90]; p=0,8808 1,15 [0,57; 2,34] 1,15 [0,58; 2,27] 0,01 [-0,02; 0,03]
PT Änderungen der Haarfarbe	2/434 (0,5)	NE [NE; NE]	29/439 (6,6)	NE [NE; NE]	0,06 [0,01; 0,26]; p<0,0001 0,07 [0,02; 0,28] 0,07 [0,02; 0,29] -0,06 [-0,09; -0,04]
PT Ausschlag makulo-papulös	23/434 (5,3)	NE [NE; NE]	8/439 (1,8)	NE [NE; NE]	2,36 [1,05; 5,30]; p=0,0319 3,01 [1,33; 6,82] 2,91 [1,32; 6,43] 0,03 [0,01; 0,06]
PT Ausschlag mit Juckreiz	19/434 (4,4)	NE [NE; NE]	12/439 (2,7)	NE [NE; NE]	1,39 [0,68; 2,88]; p=0,3673 1,63 [0,78; 3,40] 1,60 [0,79; 3,26] 0,02 [-0,01; 0,04]



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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT gelbe Hautfarbe	1/434 (0,2)	NE [NE; NE]	27/439 (6,2)	NE [NE; NE]	0,04 [0,00; 0,26]; p<0,0001 0,04 [0,00; 0,26] 0,04 [0,01; 0,27] -0,06 [-0,08; -0,04]
PT nächtliche Schweißausbrüche	19/434 (4,4)	NE [NE; NE]	7/439 (1,6)	NE [NE; NE]	2,57 [1,08; 6,12]; p=0,0271 2,83 [1,18; 6,79] 2,75 [1,17; 6,46] 0,03 [0,01; 0,05]
PT Exfoliation der Haut	7/434 (1,6)	NE [NE; NE]	17/439 (3,9)	NE [NE; NE]	0,34 [0,14; 0,82]; p=0,0123 0,41 [0,17; 0,99] 0,42 [0,17; 0,99] -0,02 [-0,04; 0,00]
PT makulöser Ausschlag	13/434 (3,0)	NE [NE; NE]	8/439 (1,8)	NE [NE; NE]	1,39 [0,57; 3,36]; p=0,4681 1,66 [0,68; 4,05] 1,64 [0,69; 3,93] 0,01 [-0,01; 0,03]
PT Dermatitis akneiform	15/434 (3,5)	NE [NE; NE]	5/439 (1,1)	NE [NE; NE]	2,64 [0,96; 7,27]; p=0,0517 3,11 [1,12; 8,63] 3,03 [1,11; 8,28] 0,02 [0,00; 0,04]
PT Hyperkeratose	13/434 (3,0)	NE [NE; NE]	7/439 (1,6)	NE [NE; NE]	1,64 [0,65; 4,12]; p=0,2881 1,91 [0,75; 4,82] 1,88 [0,76; 4,66] 0,01 [-0,01; 0,03]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Hautverfärbung	2/434 (0,5)	NE [NE; NE]	16/439 (3,6)	NE [NE; NE]	0,10 [0,02; 0,46]; p=0,0003 0,12 [0,03; 0,54] 0,13 [0,03; 0,55] -0,03 [-0,05; -0,01]
PT Pruritus generalisiert	15/434 (3,5)	NE [NE; NE]	1/439 (0,2)	NE [NE; NE]	13,55 [1,79; 102,67]; p=0,0010 15,68 [2,06; 119,23] 15,17 [2,01; 114,36] 0,03 [0,01; 0,05]
PT Blase	11/434 (2,5)	NE [NE; NE]	3/439 (0,7)	NE [NE; NE]	3,20 [0,89; 11,51]; p=0,0592 3,78 [1,05; 13,64] 3,71 [1,04; 13,20] 0,02 [0,00; 0,04]
PT schwellendes Gesicht	2/434 (0,5)	NE [NE; NE]	11/439 (2,5)	NE [NE; NE]	0,15 [0,03; 0,67]; p=0,0040 0,18 [0,04; 0,82] 0,18 [0,04; 0,82] -0,02 [-0,04; 0,00]
<b>SOC Untersuchungen</b>	279/434 (64,3)	4,7 [3,7; 6,5]	249/439 (56,7)	5,0 [2,8; 7,4]	0,98 [0,82; 1,16]; p=0,7984 1,37 [1,05; 1,80] 1,13 [1,02; 1,26] 0,08 [0,01; 0,14]
PT Gewicht erniedrigt	94/434 (21,7)	NE [NE; NE]	37/439 (8,4)	NE [NE; NE]	2,30 [1,57; 3,37]; p<0,0001 3,00 [2,00; 4,51] 2,57 [1,80; 3,67] 0,13 [0,09; 0,18]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Alaninaminotransferase erhöht	83/434 (19,1)	NE [NE; NE]	47/439 (10,7)	NE [NE; NE]	1,57 [1,10; 2,25]; p=0,0124 1,97 [1,34; 2,90] 1,79 [1,28; 2,49] 0,08 [0,04; 0,13]
PT Aspartataminotransferase erhöht	73/434 (16,8)	NE [NE; NE]	53/439 (12,1)	NE [NE; NE]	1,20 [0,84; 1,71]; p=0,3241 1,47 [1,01; 2,16] 1,39 [1,00; 1,93] 0,05 [0,00; 0,09]
PT Kreatinin im Blut erhöht	49/434 (11,3)	NE [28,5; NE]	33/439 (7,5)	NE [NE; NE]	1,19 [0,76; 1,85]; p=0,4495 1,57 [0,99; 2,49] 1,50 [0,99; 2,29] 0,04 [0,00; 0,08]
PT Thrombozytenzahl vermindert	8/434 (1,8)	NE [NE; NE]	59/439 (13,4)	NE [NE; NE]	0,12 [0,06; 0,26]; p<0,0001 0,12 [0,06; 0,26] 0,14 [0,07; 0,28] -0,12 [-0,15; -0,08]
PT Lipase erhöht	40/434 (9,2)	NE [NE; NE]	26/439 (5,9)	NE [NE; NE]	1,32 [0,80; 2,16]; p=0,2775 1,61 [0,97; 2,69] 1,56 [0,97; 2,50] 0,03 [0,00; 0,07]
PT Thyreotropin im Blut erhöht	34/434 (7,8)	NE [NE; NE]	19/439 (4,3)	NE [NE; NE]	1,50 [0,85; 2,63]; p=0,1585 1,88 [1,05; 3,35] 1,81 [1,05; 3,12] 0,04 [0,00; 0,07]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Auswurfraction verkleinert	38/434 (8,8)	NE [NE; NE]	15/439 (3,4)	NE [NE; NE]	2,15 [1,18; 3,92]; p=0,0106 2,71 [1,47; 5,01] 2,56 [1,43; 4,59] 0,05 [0,02; 0,08]
PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht	31/434 (7,1)	NE [NE; NE]	21/439 (4,8)	NE [NE; NE]	1,28 [0,74; 2,24]; p=0,3782 1,53 [0,87; 2,71] 1,49 [0,87; 2,56] 0,02 [-0,01; 0,05]
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	4/434 (0,9)	NE [NE; NE]	43/439 (9,8)	NE [NE; NE]	0,08 [0,03; 0,21]; p<0,0001 0,09 [0,03; 0,24] 0,09 [0,03; 0,26] -0,09 [-0,12; -0,06]
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	18/434 (4,1)	NE [NE; NE]	23/439 (5,2)	NE [NE; NE]	0,71 [0,38; 1,32]; p=0,2753 0,78 [0,42; 1,47] 0,79 [0,43; 1,45] -0,01 [-0,04; 0,02]
PT Amylase erhöht	26/434 (6,0)	NE [NE; NE]	12/439 (2,7)	NE [NE; NE]	1,85 [0,93; 3,68]; p=0,0742 2,27 [1,13; 4,55] 2,19 [1,12; 4,29] 0,03 [0,01; 0,06]
PT Leukozytenzahl erniedrigt	3/434 (0,7)	NE [NE; NE]	35/439 (8,0)	NE [NE; NE]	0,07 [0,02; 0,23]; p<0,0001 0,08 [0,02; 0,26] 0,09 [0,03; 0,28] -0,07 [-0,10; -0,05]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Bilirubin im Blut erhöht	19/434 (4,4)	NE [NE; NE]	17/439 (3,9)	NE [NE; NE]	0,97 [0,50; 1,87]; p=0,9200 1,14 [0,58; 2,22] 1,13 [0,60; 2,15] 0,01 [-0,02; 0,03]
PT Gewicht erhöht	17/434 (3,9)	NE [NE; NE]	16/439 (3,6)	NE [NE; NE]	0,86 [0,43; 1,70]; p=0,6549 1,08 [0,54; 2,16] 1,07 [0,55; 2,10] 0,00 [-0,02; 0,03]
PT Blutdruck erhöht	12/434 (2,8)	NE [NE; NE]	16/439 (3,6)	NE [NE; NE]	0,73 [0,34; 1,54]; p=0,4071 0,75 [0,35; 1,61] 0,76 [0,36; 1,58] -0,01 [-0,03; 0,01]
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	15/434 (3,5)	NE [NE; NE]	9/439 (2,1)	NE [NE; NE]	1,35 [0,59; 3,11]; p=0,4744 1,71 [0,74; 3,95] 1,69 [0,75; 3,81] 0,01 [-0,01; 0,04]
PT Cholesterin im Blut erhöht	14/434 (3,2)	NE [NE; NE]	8/439 (1,8)	NE [NE; NE]	1,45 [0,61; 3,47]; p=0,3997 1,80 [0,75; 4,33] 1,77 [0,75; 4,18] 0,01 [-0,01; 0,03]
PT Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain-Typ im Blut erhöht	14/434 (3,2)	NE [NE; NE]	6/439 (1,4)	NE [NE; NE]	2,14 [0,82; 5,58]; p=0,1107 2,41 [0,92; 6,32] 2,36 [0,92; 6,09] 0,02 [0,00; 0,04]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Lymphozytenzahl erniedrigt	1/434 (0,2)	NE [NE; NE]	19/439 (4,3)	NE [NE; NE]	0,05 [0,01; 0,37]; p<0,0001 0,05 [0,01; 0,38] 0,05 [0,01; 0,40] -0,04 [-0,06; -0,02]
PT Kortikotropin im Blut erhöht	16/434 (3,7)	NE [NE; NE]	2/439 (0,5)	NE [NE; NE]	6,58 [1,51; 28,68]; p=0,0038 8,36 [1,91; 36,60] 8,09 [1,87; 34,98] 0,03 [0,01; 0,05]
PT Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert	7/434 (1,6)	NE [NE; NE]	11/439 (2,5)	NE [NE; NE]	0,49 [0,19; 1,26]; p=0,1311 0,64 [0,24; 1,66] 0,64 [0,25; 1,65] -0,01 [-0,03; 0,01]
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	295/434 (68,0)	2,8 [2,2; 3,9]	232/439 (52,8)	7,1 [5,1; 9,7]	1,48 [1,25; 1,76]; p<0,0001 1,89 [1,44; 2,49] 1,29 [1,15; 1,43] 0,15 [0,09; 0,22]
PT Husten	123/434 (28,3)	NE [21,1; NE]	94/439 (21,4)	NE [25,0; NE]	1,13 [0,86; 1,48]; p=0,3732 1,45 [1,07; 1,98] 1,32 [1,05; 1,67] 0,07 [0,01; 0,13]
PT Dysphonie	140/434 (32,3)	NE [NE; NE]	17/439 (3,9)	NE [NE; NE]	9,54 [5,76; 15,79]; p<0,0001 11,82 [6,99; 19,98] 8,33 [5,13; 13,54] 0,28 [0,24; 0,33]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Dyspnoe	92/434 (21,2)	NE [NE; NE]	63/439 (14,4)	NE [NE; NE]	1,38 [1,00; 1,91]; p=0,0468 1,61 [1,13; 2,28] 1,48 [1,10; 1,98] 0,07 [0,02; 0,12]
PT Epistaxis	43/434 (9,9)	NE [NE; NE]	51/439 (11,6)	NE [NE; NE]	0,71 [0,47; 1,07]; p=0,0987 0,84 [0,54; 1,29] 0,85 [0,58; 1,25] -0,02 [-0,06; 0,02]
PT Schmerzen im Oropharynx	46/434 (10,6)	NE [NE; NE]	32/439 (7,3)	NE [NE; NE]	1,27 [0,81; 1,99]; p=0,3049 1,51 [0,94; 2,42] 1,45 [0,94; 2,24] 0,03 [0,00; 0,07]
PT Belastungsdyspnoe	28/434 (6,5)	NE [NE; NE]	17/439 (3,9)	NE [NE; NE]	1,34 [0,73; 2,45]; p=0,3459 1,71 [0,92; 3,18] 1,67 [0,93; 3,00] 0,03 [0,00; 0,06]
PT Rhinorrhoe	31/434 (7,1)	NE [NE; NE]	14/439 (3,2)	NE [NE; NE]	1,81 [0,96; 3,41]; p=0,0621 2,34 [1,22; 4,45] 2,24 [1,21; 4,15] 0,04 [0,01; 0,07]
PT Nasenverstopfung	22/434 (5,1)	NE [NE; NE]	16/439 (3,6)	NE [NE; NE]	1,17 [0,61; 2,23]; p=0,6388 1,41 [0,73; 2,73] 1,39 [0,74; 2,61] 0,01 [-0,01; 0,04]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Husten mit Auswurf	19/434 (4,4)	NE [NE; NE]	12/439 (2,7)	NE [NE; NE]	1,33 [0,64; 2,74]; p=0,4454 1,63 [0,78; 3,40] 1,60 [0,79; 3,26] 0,02 [-0,01; 0,04]
PT Pleuraerguss	6/434 (1,4)	NE [NE; NE]	14/439 (3,2)	NE [NE; NE]	0,38 [0,14; 0,98]; p=0,0379 0,43 [0,16; 1,12] 0,43 [0,17; 1,12] -0,02 [-0,04; 0,00]
PT Nasenschleimhaut trocken	9/434 (2,1)	NE [NE; NE]	10/439 (2,3)	NE [NE; NE]	0,77 [0,31; 1,89]; p=0,5616 0,91 [0,37; 2,26] 0,91 [0,37; 2,22] 0,00 [-0,02; 0,02]
PT Lungenembolie	11/434 (2,5)	NE [NE; NE]	7/439 (1,6)	NE [NE; NE]	1,31 [0,51; 3,40]; p=0,5730 1,60 [0,62; 4,18] 1,59 [0,62; 4,06] 0,01 [-0,01; 0,03]
PT Hustensyndrom der oberen Atemwege	10/434 (2,3)	NE [NE; NE]	4/439 (0,9)	NE [NE; NE]	2,27 [0,71; 7,27]; p=0,1554 2,56 [0,80; 8,24] 2,53 [0,80; 8,00] 0,01 [0,00; 0,03]
PT Schluckauf	1/434 (0,2)	NE [NE; NE]	12/439 (2,7)	NE [NE; NE]	0,07 [0,01; 0,56]; p=0,0009 0,08 [0,01; 0,63] 0,08 [0,01; 0,65] -0,03 [-0,04; -0,01]



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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
SOC Erkrankungen des Nervensystems	241/434 (55,5)	8,7 [5,7; 11,3]	249/439 (56,7)	2,8 [2,2; 5,1]	0,80 [0,67; 0,96]; p=0,0157 0,95 [0,73; 1,24] 0,98 [0,87; 1,10] -0,01 [-0,08; 0,05]
PT Geschmacksstörung	62/434 (14,3)	NE [NE; NE]	148/439 (33,7)	NE [21,3; NE]	0,33 [0,24; 0,44]; p<0,0001 0,33 [0,23; 0,46] 0,42 [0,33; 0,55] -0,19 [-0,25; -0,14]
PT Kopfschmerz	99/434 (22,8)	30,2 [30,2; NE]	79/439 (18,0)	NE [NE; NE]	1,16 [0,86; 1,56]; p=0,3361 1,35 [0,97; 1,88] 1,27 [0,97; 1,65] 0,05 [-0,01; 0,10]
PT Schwindelgefühl	59/434 (13,6)	NE [NE; NE]	51/439 (11,6)	NE [NE; NE]	1,00 [0,68; 1,45]; p=0,9909 1,20 [0,80; 1,79] 1,17 [0,82; 1,66] 0,02 [-0,02; 0,06]
PT Parästhesie	18/434 (4,1)	NE [NE; NE]	16/439 (3,6)	NE [NE; NE]	0,94 [0,48; 1,85]; p=0,8599 1,14 [0,58; 2,27] 1,14 [0,59; 2,20] 0,01 [-0,02; 0,03]
PT periphere sensorische Neuropathie	18/434 (4,1)	NE [NE; NE]	11/439 (2,5)	NE [NE; NE]	1,34 [0,63; 2,85]; p=0,4414 1,68 [0,79; 3,61] 1,66 [0,79; 3,46] 0,02 [-0,01; 0,04]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Lethargie	10/434 (2,3)	NE [NE; NE]	11/439 (2,5)	NE [NE; NE]	0,84 [0,35; 1,97]; p=0,6821 0,92 [0,39; 2,18] 0,92 [0,39; 2,14] 0,00 [-0,02; 0,02]
PT Hypoästhesie	10/434 (2,3)	NE [NE; NE]	8/439 (1,8)	NE [NE; NE]	1,08 [0,42; 2,74]; p=0,8776 1,27 [0,50; 3,25] 1,26 [0,50; 3,17] 0,00 [-0,01; 0,02]
PT Tremor	14/434 (3,2)	NE [NE; NE]	4/439 (0,9)	NE [NE; NE]	2,95 [0,97; 9,01]; p=0,0459 3,62 [1,18; 11,10] 3,54 [1,17; 10,67] 0,02 [0,00; 0,04]
PT Ageusie	2/434 (0,5)	NE [NE; NE]	12/439 (2,7)	NE [NE; NE]	0,16 [0,03; 0,70]; p=0,0053 0,16 [0,04; 0,74] 0,17 [0,04; 0,75] -0,02 [-0,04; -0,01]
PT Somnolenz	11/434 (2,5)	NE [NE; NE]	3/439 (0,7)	NE [NE; NE]	3,49 [0,97; 12,53]; p=0,0410 3,78 [1,05; 13,64] 3,71 [1,04; 13,20] 0,02 [0,00; 0,04]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	248/434 (57,1)	8,3 [5,9; 10,2]	237/439 (54,0)	6,4 [5,2; 8,3]	0,91 [0,76; 1,09]; p=0,3203 1,14 [0,87; 1,48] 1,06 [0,94; 1,19] 0,03 [-0,03; 0,10]
PT Appetit vermindert	126/434 (29,0)	NE [NE; NE]	136/439 (31,0)	NE [20,1; NE]	0,80 [0,63; 1,03]; p=0,0797 0,91 [0,68; 1,22] 0,94 [0,77; 1,15] -0,02 [-0,08; 0,04]
PT Hypophosphatämie	38/434 (8,8)	NE [29,4; NE]	35/439 (8,0)	NE [NE; NE]	0,83 [0,52; 1,32]; p=0,4215 1,11 [0,69; 1,79] 1,10 [0,71; 1,70] 0,01 [-0,03; 0,04]
PT Hypertriglyzeridämie	38/434 (8,8)	NE [NE; NE]	27/439 (6,2)	NE [NE; NE]	1,22 [0,75; 2,01]; p=0,4231 1,46 [0,88; 2,44] 1,42 [0,89; 2,29] 0,03 [-0,01; 0,06]
PT Hypomagnesiämie	30/434 (6,9)	NE [NE; NE]	23/439 (5,2)	NE [NE; NE]	1,08 [0,63; 1,86]; p=0,7791 1,34 [0,77; 2,35] 1,32 [0,78; 2,23] 0,02 [-0,01; 0,05]
PT Hyponatriämie	27/434 (6,2)	NE [NE; NE]	22/439 (5,0)	NE [NE; NE]	1,06 [0,60; 1,86]; p=0,8512 1,26 [0,70; 2,24] 1,24 [0,72; 2,15] 0,01 [-0,02; 0,04]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Hypokaliämie	19/434 (4,4)	NE [NE; NE]	20/439 (4,6)	NE [NE; NE]	0,77 [0,41; 1,44]; p=0,4101 0,96 [0,50; 1,82] 0,96 [0,52; 1,78] 0,00 [-0,03; 0,03]
PT Hyperglykämie	24/434 (5,5)	NE [NE; NE]	14/439 (3,2)	NE [NE; NE]	1,45 [0,75; 2,81]; p=0,2709 1,78 [0,91; 3,48] 1,73 [0,91; 3,31] 0,02 [0,00; 0,05]
PT Hyperkaliämie	19/434 (4,4)	NE [NE; NE]	17/439 (3,9)	NE [NE; NE]	0,89 [0,46; 1,72]; p=0,7247 1,14 [0,58; 2,22] 1,13 [0,60; 2,15] 0,01 [-0,02; 0,03]
PT Dehydratation	20/434 (4,6)	NE [NE; NE]	8/439 (1,8)	NE [NE; NE]	2,04 [0,89; 4,64]; p=0,0838 2,60 [1,13; 5,97] 2,53 [1,13; 5,68] 0,03 [0,00; 0,05]
PT Hyperurikämie	17/434 (3,9)	NE [NE; NE]	6/439 (1,4)	NE [NE; NE]	2,30 [0,90; 5,86]; p=0,0719 2,94 [1,15; 7,53] 2,87 [1,14; 7,20] 0,03 [0,00; 0,05]
PT Hyperkalzämie	9/434 (2,1)	NE [NE; NE]	13/439 (3,0)	NE [NE; NE]	0,59 [0,25; 1,40]; p=0,2273 0,69 [0,29; 1,64] 0,70 [0,30; 1,62] -0,01 [-0,03; 0,01]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Hypalbuminämie	8/434 (1,8)	NE [NE; NE]	14/439 (3,2)	NE [NE; NE]	0,52 [0,22; 1,24]; p=0,1332 0,57 [0,24; 1,37] 0,58 [0,24; 1,36] -0,01 [-0,03; 0,01]
PT Dyslipidämie	10/434 (2,3)	NE [NE; NE]	7/439 (1,6)	NE [NE; NE]	0,96 [0,36; 2,53]; p=0,9292 1,46 [0,55; 3,86] 1,45 [0,56; 3,76] 0,01 [-0,01; 0,03]
PT Hypercholesterinämie	10/434 (2,3)	NE [NE; NE]	5/439 (1,1)	NE [NE; NE]	1,73 [0,59; 5,08]; p=0,3104 2,05 [0,69; 6,04] 2,02 [0,70; 5,87] 0,01 [-0,01; 0,03]
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	247/434 (56,9)	7,9 [4,9; 11,2]	209/439 (47,6)	10,1 [6,2; 14,9]	1,16 [0,96; 1,40]; p=0,1144 1,45 [1,11; 1,90] 1,20 [1,05; 1,36] 0,09 [0,03; 0,16]
PT Rückenschmerzen	87/434 (20,0)	NE [NE; NE]	76/439 (17,3)	NE [NE; NE]	1,01 [0,74; 1,38]; p=0,9387 1,20 [0,85; 1,68] 1,16 [0,88; 1,53] 0,03 [-0,02; 0,08]
PT Arthralgie	96/434 (22,1)	NE [NE; NE]	56/439 (12,8)	NE [NE; NE]	1,56 [1,12; 2,16]; p=0,0083 1,94 [1,35; 2,79] 1,73 [1,28; 2,34] 0,09 [0,04; 0,14]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Schmerz in einer Extremität	66/434 (15,2)	NE [NE; NE]	52/439 (11,8)	NE [NE; NE]	1,06 [0,74; 1,53]; p=0,7528 1,33 [0,90; 1,97] 1,28 [0,92; 1,80] 0,03 [-0,01; 0,08]
PT Myalgie	49/434 (11,3)	31,4 [29,2; 31,4]	28/439 (6,4)	NE [NE; NE]	1,56 [0,97; 2,49]; p=0,0626 1,87 [1,15; 3,03] 1,77 [1,13; 2,76] 0,05 [0,01; 0,09]
PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	47/434 (10,8)	NE [NE; NE]	21/439 (4,8)	NE [NE; NE]	1,92 [1,14; 3,21]; p=0,0119 2,42 [1,42; 4,12] 2,26 [1,38; 3,72] 0,06 [0,03; 0,10]
PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	24/434 (5,5)	NE [NE; NE]	18/439 (4,1)	NE [NE; NE]	1,06 [0,57; 1,96]; p=0,8547 1,37 [0,73; 2,56] 1,35 [0,74; 2,45] 0,01 [-0,01; 0,04]
PT Muskelspasmen	21/434 (4,8)	NE [NE; NE]	17/439 (3,9)	NE [NE; NE]	0,99 [0,52; 1,88]; p=0,9737 1,26 [0,66; 2,43] 1,25 [0,67; 2,34] 0,01 [-0,02; 0,04]
PT Knochenschmerzen	18/434 (4,1)	NE [NE; NE]	18/439 (4,1)	NE [NE; NE]	0,85 [0,44; 1,63]; p=0,6210 1,01 [0,52; 1,97] 1,01 [0,53; 1,92] 0,00 [-0,03; 0,03]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Nackenschmerzen	23/434 (5,3)	NE [NE; NE]	10/439 (2,3)	NE [NE; NE]	1,82 [0,86; 3,84]; p=0,1120 2,40 [1,13; 5,11] 2,33 [1,12; 4,83] 0,03 [0,00; 0,06]
PT Flankenschmerz	18/434 (4,1)	NE [NE; NE]	14/439 (3,2)	NE [NE; NE]	1,07 [0,53; 2,16]; p=0,8502 1,31 [0,64; 2,68] 1,30 [0,66; 2,58] 0,01 [-0,02; 0,03]
PT Muskuläre Schwäche	14/434 (3,2)	NE [NE; NE]	13/439 (3,0)	NE [NE; NE]	0,95 [0,44; 2,02]; p=0,8913 1,09 [0,51; 2,35] 1,09 [0,52; 2,29] 0,00 [-0,02; 0,03]
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>	257/434 (59,2)	3,3 [2,2; 5,6]	190/439 (43,3)	18,4 [11,2; NE]	1,45 [1,20; 1,76]; p<0,0001 1,90 [1,45; 2,49] 1,37 [1,20; 1,56] 0,16 [0,09; 0,22]
PT Hypertonie	222/434 (51,2)	9,8 [3,1; NE]	162/439 (36,9)	NE [NE; NE]	1,48 [1,21; 1,82]; p=0,0001 1,79 [1,37; 2,35] 1,39 [1,19; 1,62] 0,14 [0,08; 0,21]
PT Hypotonie	24/434 (5,5)	NE [NE; NE]	20/439 (4,6)	NE [NE; NE]	0,97 [0,53; 1,76]; p=0,9187 1,23 [0,67; 2,25] 1,21 [0,68; 2,16] 0,01 [-0,02; 0,04]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	201/434 (46,3)	14,6 [11,9; 19,3]	163/439 (37,1)	18,3 [13,1; 26,1]	1,09 [0,88; 1,34]; p=0,4274 1,46 [1,11; 1,91] 1,25 [1,06; 1,46] 0,09 [0,03; 0,16]
PT Nasopharyngitis	44/434 (10,1)	NE [28,1; NE]	30/439 (6,8)	NE [NE; NE]	1,14 [0,71; 1,81]; p=0,5950 1,54 [0,95; 2,50] 1,48 [0,95; 2,31] 0,03 [0,00; 0,07]
PT Infektion der oberen Atemwege	30/434 (6,9)	NE [NE; NE]	21/439 (4,8)	NE [26,3; NE]	1,13 [0,65; 1,98]; p=0,6687 1,48 [0,83; 2,62] 1,45 [0,84; 2,48] 0,02 [-0,01; 0,05]
PT Harnwegsinfektion	28/434 (6,5)	NE [NE; NE]	16/439 (3,6)	NE [NE; NE]	1,50 [0,81; 2,78]; p=0,1957 1,82 [0,97; 3,42] 1,77 [0,97; 3,22] 0,03 [0,00; 0,06]
PT Sinusitis	16/434 (3,7)	NE [NE; NE]	7/439 (1,6)	NE [NE; NE]	1,93 [0,79; 4,71]; p=0,1417 2,36 [0,96; 5,80] 2,31 [0,96; 5,56] 0,02 [0,00; 0,04]
PT Bronchitis	12/434 (2,8)	NE [NE; NE]	10/439 (2,3)	NE [NE; NE]	0,93 [0,40; 2,16]; p=0,8666 1,22 [0,52; 2,85] 1,21 [0,53; 2,78] 0,00 [-0,02; 0,03]



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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Pneumonie	10/434 (2,3)	NE [NE; NE]	8/439 (1,8)	NE [NE; NE]	0,99 [0,39; 2,52]; p=0,9841 1,27 [0,50; 3,25] 1,26 [0,50; 3,17] 0,00 [-0,01; 0,02]
PT Zahninfektion	7/434 (1,6)	NE [NE; NE]	10/439 (2,3)	NE [NE; NE]	0,61 [0,23; 1,62]; p=0,3183 0,70 [0,27; 1,86] 0,71 [0,27; 1,84] -0,01 [-0,02; 0,01]
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	60/434 (13,8)	NE [NE; NE]	201/439 (45,8)	10,5 [6,8; 16,4]	0,20 [0,15; 0,27]; p<0,0001 0,19 [0,14; 0,26] 0,30 [0,23; 0,39] -0,32 [-0,38; -0,26]
PT Anämie	30/434 (6,9)	NE [NE; NE]	109/439 (24,8)	NE [NE; NE]	0,20 [0,13; 0,30]; p<0,0001 0,22 [0,15; 0,35] 0,28 [0,19; 0,41] -0,18 [-0,23; -0,13]
PT Thrombozytopenie	15/434 (3,5)	NE [NE; NE]	88/439 (20,0)	NE [NE; NE]	0,14 [0,08; 0,24]; p<0,0001 0,14 [0,08; 0,25] 0,17 [0,10; 0,29] -0,17 [-0,21; -0,12]
PT Neutropenie	7/434 (1,6)	NE [NE; NE]	87/439 (19,8)	NE [NE; NE]	0,06 [0,03; 0,13]; p<0,0001 0,07 [0,03; 0,15] 0,08 [0,04; 0,17] -0,18 [-0,22; -0,14]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Leukopenie	1/434 (0,2)	NE [NE; NE]	26/439 (5,9)	NE [NE; NE]	0,03 [0,00; 0,25]; p<0,0001 0,04 [0,00; 0,27] 0,04 [0,01; 0,29] -0,06 [-0,08; -0,03]
<b>SOC Endokrine Erkrankungen</b>	148/434 (34,1)	NE [23,9; NE]	80/439 (18,2)	NE [24,1; NE]	1,79 [1,36; 2,35]; p<0,0001 2,32 [1,70; 3,18] 1,87 [1,48; 2,37] 0,16 [0,10; 0,22]
PT Hypothyreose	119/434 (27,4)	NE [NE; NE]	68/439 (15,5)	NE [NE; NE]	1,62 [1,20; 2,18]; p=0,0015 2,06 [1,48; 2,88] 1,77 [1,36; 2,31] 0,12 [0,07; 0,17]
PT Hyperthyroidismus	23/434 (5,3)	NE [NE; NE]	7/439 (1,6)	NE [NE; NE]	3,00 [1,28; 7,00]; p=0,0077 3,45 [1,47; 8,14] 3,32 [1,44; 7,66] 0,04 [0,01; 0,06]
PT Nebenniereninsuffizienz	18/434 (4,1)	NE [NE; NE]	1/439 (0,2)	NE [NE; NE]	14,63 [1,95; 109,67]; p=0,0005 18,95 [2,52; 142,60] 18,21 [2,44; 135,79] 0,04 [0,02; 0,06]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	105/434 (24,2)	NE [NE; NE]	83/439 (18,9)	NE [NE; NE]	1,02 [0,77; 1,37]; p=0,8785 1,37 [0,99; 1,89] 1,28 [0,99; 1,65] 0,05 [0,00; 0,11]
PT Proteinurie	29/434 (6,7)	NE [NE; NE]	15/439 (3,4)	NE [NE; NE]	1,69 [0,90; 3,16]; p=0,0964 2,02 [1,07; 3,83] 1,96 [1,06; 3,60] 0,03 [0,00; 0,06]
PT Hämaturie	16/434 (3,7)	NE [NE; NE]	27/439 (6,2)	NE [NE; NE]	0,49 [0,26; 0,91]; p=0,0216 0,58 [0,31; 1,10] 0,60 [0,33; 1,10] -0,02 [-0,05; 0,00]
PT akute Nierenschädigung	15/434 (3,5)	NE [NE; NE]	9/439 (2,1)	NE [NE; NE]	1,42 [0,62; 3,27]; p=0,4027 1,71 [0,74; 3,95] 1,69 [0,75; 3,81] 0,01 [-0,01; 0,04]
PT Pollakisurie	14/434 (3,2)	NE [NE; NE]	7/439 (1,6)	NE [NE; NE]	1,62 [0,65; 4,04]; p=0,2929 2,06 [0,82; 5,15] 2,02 [0,82; 4,96] 0,02 [0,00; 0,04]
PT Dysurie	11/434 (2,5)	NE [NE; NE]	8/439 (1,8)	NE [NE; NE]	1,14 [0,46; 2,84]; p=0,7834 1,40 [0,56; 3,52] 1,39 [0,56; 3,42] 0,01 [-0,01; 0,03]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT chronische Nierenerkrankung	11/434 (2,5)	NE [NE; NE]	6/439 (1,4)	NE [NE; NE]	1,40 [0,52; 3,80]; p=0,5068 1,88 [0,69; 5,12] 1,85 [0,69; 4,97] 0,01 [-0,01; 0,03]
PT Chromurie	1/434 (0,2)	NE [NE; NE]	10/439 (2,3)	NE [NE; NE]	0,09 [0,01; 0,73]; p=0,0047 0,10 [0,01; 0,78] 0,10 [0,01; 0,79] -0,02 [-0,04; -0,01]
<b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	121/434 (27,9)	NE [NE; NE]	64/439 (14,6)	NE [NE; NE]	1,81 [1,33; 2,46]; p=0,0001 2,27 [1,62; 3,18] 1,91 [1,46; 2,51] 0,13 [0,08; 0,19]
PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	55/434 (12,7)	NE [NE; NE]	0/439 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 128,55 [7,91; 2088,00] 112,28 [6,96; 1811,79] 0,13 [0,10; 0,16]
PT Kontusion	16/434 (3,7)	NE [NE; NE]	12/439 (2,7)	NE [NE; NE]	1,04 [0,49; 2,21]; p=0,9208 1,36 [0,64; 2,91] 1,35 [0,65; 2,82] 0,01 [-0,01; 0,03]
PT Sturz	9/434 (2,1)	NE [NE; NE]	11/439 (2,5)	NE [NE; NE]	0,73 [0,30; 1,76]; p=0,4777 0,82 [0,34; 2,01] 0,83 [0,35; 1,98] 0,00 [-0,02; 0,02]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>	84/434 (19,4)	NE [29,0; NE]	67/439 (15,3)	NE [NE; NE]	1,09 [0,79; 1,51]; p=0,5847 1,33 [0,94; 1,90] 1,27 [0,95; 1,70] 0,04 [-0,01; 0,09]
PT Schlaflosigkeit	45/434 (10,4)	NE [29,0; NE]	35/439 (8,0)	NE [NE; NE]	1,14 [0,73; 1,77]; p=0,5735 1,34 [0,84; 2,12] 1,30 [0,85; 1,98] 0,02 [-0,01; 0,06]
PT Angst	31/434 (7,1)	NE [NE; NE]	21/439 (4,8)	NE [NE; NE]	1,28 [0,74; 2,24]; p=0,3766 1,53 [0,87; 2,71] 1,49 [0,87; 2,56] 0,02 [-0,01; 0,05]
PT Depression	9/434 (2,1)	NE [NE; NE]	14/439 (3,2)	NE [NE; NE]	0,57 [0,25; 1,32]; p=0,1848 0,64 [0,28; 1,50] 0,65 [0,28; 1,49] -0,01 [-0,03; 0,01]
<b>SOC Augenerkrankungen</b>	57/434 (13,1)	NE [NE; NE]	64/439 (14,6)	NE [25,6; NE]	0,71 [0,50; 1,02]; p=0,0663 0,89 [0,60; 1,30] 0,90 [0,65; 1,25] -0,01 [-0,06; 0,03]
PT Sehen verschwommen	7/434 (1,6)	NE [NE; NE]	10/439 (2,3)	NE [NE; NE]	0,57 [0,21; 1,57]; p=0,2708 0,70 [0,27; 1,86] 0,71 [0,27; 1,84] -0,01 [-0,02; 0,01]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Tränensekretion verstärkt	3/434 (0,7)	NE [NE; NE]	13/439 (3,0)	NE [NE; NE]	0,14 [0,04; 0,51]; p=0,0007 0,23 [0,06; 0,81] 0,23 [0,07; 0,81] -0,02 [-0,04; -0,01]
PT Periorbitalödem	2/434 (0,5)	NE [NE; NE]	14/439 (3,2)	NE [NE; NE]	0,12 [0,03; 0,51]; p=0,0006 0,14 [0,03; 0,62] 0,14 [0,03; 0,63] -0,03 [-0,04; -0,01]
<b>SOC Herzerkrankungen</b>	67/434 (15,4)	NE [NE; NE]	41/439 (9,3)	NE [NE; NE]	1,49 [1,01; 2,21]; p=0,0427 1,77 [1,17; 2,68] 1,65 [1,15; 2,38] 0,06 [0,02; 0,10]
PT Tachykardie	10/434 (2,3)	NE [NE; NE]	6/439 (1,4)	NE [NE; NE]	1,52 [0,55; 4,19]; p=0,4134 1,70 [0,61; 4,72] 1,69 [0,62; 4,60] 0,01 [-0,01; 0,03]
PT Bradykardie	11/434 (2,5)	NE [NE; NE]	1/439 (0,2)	NE [NE; NE]	10,84 [1,40; 84,05]; p=0,0043 11,39 [1,46; 88,61] 11,13 [1,44; 85,81] 0,02 [0,01; 0,04]
<b>SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	34/434 (7,8)	NE [NE; NE]	38/439 (8,7)	NE [NE; NE]	0,70 [0,44; 1,12]; p=0,1341 0,90 [0,55; 1,45] 0,91 [0,58; 1,41] -0,01 [-0,04; 0,03]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>	33/434 (7,6)	NE [NE; NE]	31/439 (7,1)	NE [NE; NE]	0,90 [0,55; 1,48]; p=0,6838 1,08 [0,65; 1,80] 1,08 [0,67; 1,73] 0,01 [-0,03; 0,04]
<b>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	35/434 (8,1)	NE [NE; NE]	26/439 (5,9)	NE [NE; NE]	1,08 [0,65; 1,80]; p=0,7613 1,39 [0,82; 2,36] 1,36 [0,83; 2,22] 0,02 [-0,01; 0,06]
<b>SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	30/434 (6,9)	NE [NE; NE]	18/439 (4,1)	NE [NE; NE]	1,40 [0,78; 2,51]; p=0,2639 1,74 [0,95; 3,16] 1,69 [0,95; 2,98] 0,03 [0,00; 0,06]
<b>SOC Erkrankungen des Immunsystems</b>	24/434 (5,5)	NE [NE; NE]	4/439 (0,9)	NE [NE; NE]	4,91 [1,70; 14,19]; p=0,0012 6,37 [2,19; 18,50] 6,07 [2,12; 17,35] 0,05 [0,02; 0,07]
<p>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class.</p>					

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

Tabelle 4-102 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (SOC/PT für häufige schwere Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in einem Studienarm oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
SOC Untersuchungen	94/358 (26,3)	NE [NE; NE]	97/368 (26,4)	NE [26,9; NE]	0,83 [0,62; 1,11]; p=0,2030 0,99 [0,71; 1,38] 1,00 [0,78; 1,27] 0,00 [-0,07; 0,06]
PT Lipase erhöht	24/358 (6,7)	NE [NE; NE]	19/368 (5,2)	NE [NE; NE]	1,10 [0,60; 2,01]; p=0,7620 1,32 [0,71; 2,45] 1,30 [0,72; 2,33] 0,02 [-0,02; 0,05]
PT Alaninaminotransferase erhöht	25/358 (7,0)	NE [NE; NE]	9/368 (2,4)	NE [NE; NE]	2,57 [1,20; 5,51]; p=0,0120 2,99 [1,38; 6,51] 2,86 [1,35; 6,03] 0,05 [0,01; 0,08]
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	1/358 (0,3)	NE [NE; NE]	28/368 (7,6)	NE [NE; NE]	0,03 [0,00; 0,21]; p<0,0001 0,03 [0,00; 0,25] 0,04 [0,01; 0,27] -0,07 [-0,10; -0,05]
PT Aspartataminotransferase erhöht	16/358 (4,5)	NE [NE; NE]	8/368 (2,2)	NE [NE; NE]	1,83 [0,78; 4,28]; p=0,1585 2,11 [0,89; 4,98] 2,06 [0,89; 4,74] 0,02 [0,00; 0,05]



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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Thrombozytenzahl vermindert	0/358 (0,0)	NE [NE; NE]	22/368 (6,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 0,02 [0,00; 0,36] 0,02 [0,00; 0,38] -0,06 [-0,08; -0,04]
PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht	12/358 (3,4)	NE [NE; NE]	9/368 (2,4)	NE [NE; NE]	1,22 [0,51; 2,91]; p=0,6499 1,38 [0,58; 3,32] 1,37 [0,58; 3,21] 0,01 [-0,02; 0,03]
PT Gewicht erniedrigt	14/358 (3,9)	NE [NE; NE]	5/368 (1,4)	NE [NE; NE]	2,20 [0,79; 6,13]; p=0,1203 2,95 [1,05; 8,29] 2,88 [1,05; 7,91] 0,03 [0,00; 0,05]
PT Leukozytenzahl erniedrigt	0/358 (0,0)	NE [NE; NE]	12/368 (3,3)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 0,04 [0,00; 0,67] 0,04 [0,00; 0,69] -0,03 [-0,05; -0,01]
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>	104/358 (29,1)	28,2 [27,3; NE]	81/368 (22,0)	NE [NE; NE]	1,27 [0,94; 1,70]; p=0,1140 1,45 [1,04; 2,03] 1,32 [1,03; 1,70] 0,07 [0,01; 0,13]
PT Hypertonie	96/358 (26,8)	28,2 [27,3; NE]	77/368 (20,9)	NE [NE; NE]	1,24 [0,92; 1,68]; p=0,1596 1,38 [0,98; 1,95] 1,28 [0,99; 1,67] 0,06 [0,00; 0,12]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	74/358 (20,7)	NE [NE; NE]	59/368 (16,0)	NE [NE; NE]	1,09 [0,78; 1,54]; p=0,6057 1,36 [0,93; 1,99] 1,29 [0,95; 1,76] 0,05 [-0,01; 0,10]
PT Hyponatriämie	11/358 (3,1)	NE [NE; NE]	16/368 (4,3)	NE [NE; NE]	0,59 [0,27; 1,28]; p=0,1761 0,70 [0,32; 1,52] 0,71 [0,33; 1,50] -0,01 [-0,04; 0,01]
PT Hypophosphatämie	16/358 (4,5)	NE [NE; NE]	11/368 (3,0)	NE [NE; NE]	1,19 [0,55; 2,57]; p=0,6658 1,52 [0,69; 3,32] 1,50 [0,70; 3,18] 0,01 [-0,01; 0,04]
PT Hypertriglyzeridämie	12/358 (3,4)	NE [NE; NE]	13/368 (3,5)	NE [NE; NE]	0,80 [0,36; 1,76]; p=0,5814 0,95 [0,43; 2,10] 0,95 [0,44; 2,05] 0,00 [-0,03; 0,02]
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	64/358 (17,9)	NE [NE; NE]	35/368 (9,5)	NE [NE; NE]	1,57 [1,04; 2,37]; p=0,0320 2,07 [1,33; 3,22] 1,88 [1,28; 2,76] 0,08 [0,03; 0,13]
PT Diarrhoe	35/358 (9,8)	NE [NE; NE]	10/368 (2,7)	NE [NE; NE]	2,80 [1,38; 5,66]; p=0,0028 3,88 [1,89; 7,96] 3,60 [1,81; 7,16] 0,07 [0,04; 0,11]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	8/358 (2,2)	NE [NE; NE]	73/368 (19,8)	NE [NE; NE]	0,09 [0,04; 0,18]; p<0,0001 0,09 [0,04; 0,19] 0,11 [0,06; 0,23] -0,18 [-0,22; -0,13]
PT Neutropenie	1/358 (0,3)	NE [NE; NE]	34/368 (9,2)	NE [NE; NE]	0,02 [0,00; 0,17]; p<0,0001 0,03 [0,00; 0,20] 0,03 [0,00; 0,22] -0,09 [-0,12; -0,06]
PT Anämie	5/358 (1,4)	NE [NE; NE]	27/368 (7,3)	NE [NE; NE]	0,15 [0,06; 0,39]; p<0,0001 0,18 [0,07; 0,47] 0,19 [0,07; 0,49] -0,06 [-0,09; -0,03]
PT Thrombozytopenie	1/358 (0,3)	NE [NE; NE]	28/368 (7,6)	NE [NE; NE]	0,03 [0,00; 0,23]; p<0,0001 0,03 [0,00; 0,25] 0,04 [0,01; 0,27] -0,07 [-0,10; -0,05]
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	41/358 (11,5)	NE [NE; NE]	38/368 (10,3)	NE [NE; NE]	0,92 [0,59; 1,44]; p=0,7256 1,12 [0,70; 1,79] 1,11 [0,73; 1,68] 0,01 [-0,03; 0,06]
PT Ermüdung	14/358 (3,9)	NE [NE; NE]	13/368 (3,5)	NE [NE; NE]	0,97 [0,45; 2,07]; p=0,9345 1,11 [0,51; 2,40] 1,11 [0,53; 2,32] 0,00 [-0,02; 0,03]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Asthenie	11/358 (3,1)	NE [NE; NE]	9/368 (2,4)	NE [NE; NE]	1,05 [0,43; 2,54]; p=0,9191 1,26 [0,52; 3,09] 1,26 [0,53; 3,00] 0,01 [-0,02; 0,03]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	35/358 (9,8)	NE [NE; NE]	29/368 (7,9)	NE [NE; NE]	1,07 [0,65; 1,75]; p=0,7952 1,27 [0,76; 2,12] 1,24 [0,78; 1,99] 0,02 [-0,02; 0,06]
PT palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom	24/358 (6,7)	NE [NE; NE]	19/368 (5,2)	NE [NE; NE]	1,14 [0,62; 2,08]; p=0,6771 1,32 [0,71; 2,45] 1,30 [0,72; 2,33] 0,02 [-0,02; 0,05]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	34/358 (9,5)	NE [NE; NE]	24/368 (6,5)	NE [NE; NE]	1,19 [0,71; 2,02]; p=0,5090 1,50 [0,87; 2,59] 1,46 [0,88; 2,41] 0,03 [-0,01; 0,07]
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	25/358 (7,0)	NE [NE; NE]	18/368 (4,9)	NE [NE; NE]	1,17 [0,64; 2,15]; p=0,6123 1,46 [0,78; 2,72] 1,43 [0,79; 2,57] 0,02 [-0,01; 0,06]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23/358 (6,4)	NE [NE; NE]	19/368 (5,2)	NE [NE; NE]	1,10 [0,60; 2,02]; p=0,7616 1,26 [0,67; 2,36] 1,24 [0,69; 2,24] 0,01 [-0,02; 0,05]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
SOC Erkrankungen des Nervensystems	19/358 (5,3)	NE [NE; NE]	18/368 (4,9)	NE [NE; NE]	0,94 [0,49; 1,79]; p=0,8396 1,09 [0,56; 2,11] 1,09 [0,58; 2,03] 0,00 [-0,03; 0,04]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	15/358 (4,2)	NE [NE; NE]	16/368 (4,3)	NE [NE; NE]	0,79 [0,39; 1,61]; p=0,5210 0,96 [0,47; 1,98] 0,96 [0,48; 1,92] 0,00 [-0,03; 0,03]
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11/358 (3,1)	NE [NE; NE]	13/368 (3,5)	NE [NE; NE]	0,69 [0,31; 1,55]; p=0,3665 0,87 [0,38; 1,96] 0,87 [0,39; 1,92] 0,00 [-0,03; 0,02]
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	11/358 (3,1)	NE [NE; NE]	11/368 (3,0)	NE [NE; NE]	0,81 [0,35; 1,88]; p=0,6251 1,03 [0,44; 2,40] 1,03 [0,45; 2,34] 0,00 [-0,02; 0,03]
SOC Herzerkrankungen	14/358 (3,9)	NE [NE; NE]	5/368 (1,4)	NE [NE; NE]	2,42 [0,87; 6,75]; p=0,0802 2,95 [1,05; 8,29] 2,88 [1,05; 7,91] 0,03 [0,00; 0,05]
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10/358 (2,8)	NE [NE; NE]	9/368 (2,4)	NE [NE; NE]	0,92 [0,37; 2,27]; p=0,8521 1,15 [0,46; 2,85] 1,14 [0,47; 2,78] 0,00 [-0,02; 0,03]

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

<b>JAVELIN Renal 101</b> <b>Günstiges/intermediäres Risikoprofil</b> <b>(Safety Analysis Set)</b>	<b>Avelumab + Axitinib</b>		<b>Sunitinib</b>		<b>HR [95%-KI]; p-Wert</b> <b>OR [95%-KI]</b> <b>RR [95%-KI]</b> <b>RD [95%-KI]</b>
	<b>n/N</b> <b>(%)</b>	<b>Median</b> <b>(Monate)</b> <b>[95%-KI]</b>	<b>n/N</b> <b>(%)</b>	<b>Median</b> <b>(Monate)</b> <b>[95%-KI]</b>	
<i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i> HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class					

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

Tabelle 4-103 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (SOC/PT für häufige schwere Ereignisse, die bei ≥5% der Patienten in einem Studienarm oder ≥10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
SOC Untersuchungen	20/72 (27,8)	NE [9,7; NE]	16/70 (22,9)	NE [8,3; NE]	0,86 [0,44; 1,68]; p=0,6544 1,30 [0,61; 2,77] 1,22 [0,69; 2,15] 0,05 [-0,09; 0,19]
SOC Gefäßerkrankungen	23/72 (31,9)	NE [12,5; NE]	9/70 (12,9)	NE [NE; NE]	2,43 [1,12; 5,28]; p=0,0210 3,18 [1,35; 7,50] 2,48 [1,24; 4,99] 0,19 [0,06; 0,32]
PT Hypertonie	21/72 (29,2)	NE [NE; NE]	7/70 (10,0)	NE [NE; NE]	2,92 [1,23; 6,90]; p=0,0106 3,71 [1,46; 9,41] 2,92 [1,32; 6,42] 0,19 [0,07; 0,32]
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5/72 (6,9)	NE [NE; NE]	25/70 (35,7)	7,1 [5,6; NE]	0,11 [0,04; 0,28]; p<0,0001 0,13 [0,05; 0,38] 0,19 [0,08; 0,48] -0,29 [-0,41; -0,16]
PT Anämie	4/72 (5,6)	NE [NE; NE]	17/70 (24,3)	19,1 [7,1; NE]	0,13 [0,04; 0,39]; p<0,0001 0,18 [0,06; 0,58] 0,23 [0,08; 0,65] -0,19 [-0,30; -0,07]

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

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Thrombozytopenie	0/72 (0,0)	NE [NE; NE]	4/70 (5,7)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 0,10 [0,01; 1,93] 0,11 [0,01; 1,97] -0,06 [-0,11; 0,00]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17/72 (23,6)	NE [NE; NE]	13/70 (18,6)	NE [10,3; NE]	0,91 [0,44; 1,90]; p=0,8101 1,36 [0,60; 3,05] 1,27 [0,67; 2,42] 0,05 [-0,08; 0,18]
PT Asthenie	3/72 (4,2)	NE [NE; NE]	6/70 (8,6)	NE [NE; NE]	0,37 [0,09; 1,49]; p=0,1450 0,46 [0,11; 1,93] 0,49 [0,13; 1,87] -0,04 [-0,12; 0,04]
PT Progression einer Erkrankung	5/72 (6,9)	NE [NE; NE]	4/70 (5,7)	NE [NE; NE]	0,80 [0,21; 3,04]; p=0,7421 1,23 [0,32; 4,79] 1,22 [0,34; 4,34] 0,01 [-0,07; 0,09]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18/72 (25,0)	NE [19,4; NE]	11/70 (15,7)	NE [15,8; NE]	1,15 [0,54; 2,46]; p=0,7186 1,79 [0,77; 4,12] 1,59 [0,81; 3,12] 0,09 [-0,04; 0,22]
PT Hypophosphatämie	4/72 (5,6)	NE [NE; NE]	1/70 (1,4)	NE [NE; NE]	2,92 [0,32; 26,31]; p=0,3179 4,06 [0,44; 37,25] 3,89 [0,45; 33,94] 0,04 [-0,02; 0,10]



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

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Hyperkalzämie	0/72 (0,0)	NE [NE; NE]	4/70 (5,7)	NE [15,8; NE]	NB [NB; NB]; NB 0,10 [0,01; 1,93] 0,11 [0,01; 1,97] -0,06 [-0,11; 0,00]
PT Hypertriglyzeridämie	4/72 (5,6)	NE [NE; NE]	0/70 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 9,26 [0,49; 175,32] 8,75 [0,48; 159,63] 0,06 [0,00; 0,11]
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	7/72 (9,7)	NE [NE; NE]	14/70 (20,0)	NE [NE; NE]	0,32 [0,13; 0,81]; p=0,0117 0,43 [0,16; 1,14] 0,49 [0,21; 1,13] -0,10 [-0,22; 0,01]
PT Übelkeit	1/72 (1,4)	NE [NE; NE]	4/70 (5,7)	NE [NE; NE]	0,17 [0,02; 1,55]; p=0,0759 0,23 [0,03; 2,13] 0,24 [0,03; 2,12] -0,04 [-0,10; 0,02]

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

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7/72 (9,7)	NE [25,8; NE]	7/70 (10,0)	NE [12,8; NE]	0,57 [0,19; 1,73]; p=0,3178 0,97 [0,32; 2,92] 0,97 [0,36; 2,63] 0,00 [-0,10; 0,10]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8/72 (11,1)	NE [NE; NE]	4/70 (5,7)	NE [NE; NE]	1,71 [0,51; 5,73]; p=0,3770 2,06 [0,59; 7,19] 1,94 [0,61; 6,17] 0,05 [-0,04; 0,14]
PT Dyspnoe	4/72 (5,6)	NE [NE; NE]	1/70 (1,4)	NE [NE; NE]	3,68 [0,41; 32,93]; p=0,2119 4,06 [0,44; 37,25] 3,89 [0,45; 33,94] 0,04 [-0,02; 0,10]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	7/72 (9,7)	NE [NE; NE]	4/70 (5,7)	NE [NE; NE]	1,58 [0,46; 5,44]; p=0,4625 1,78 [0,50; 6,36] 1,70 [0,52; 5,56] 0,04 [-0,05; 0,13]
PT Rückenschmerzen	2/72 (2,8)	NE [NE; NE]	4/70 (5,7)	NE [NE; NE]	0,46 [0,08; 2,51]; p=0,3559 0,47 [0,08; 2,66] 0,49 [0,09; 2,57] -0,03 [-0,10; 0,04]
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3/72 (4,2)	NE [NE; NE]	6/70 (8,6)	NE [16,4; NE]	0,33 [0,08; 1,35]; p=0,1072 0,46 [0,11; 1,93] 0,49 [0,13; 1,87] -0,04 [-0,12; 0,04]

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

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
SOC Erkrankungen des Nervensystems	4/72 (5,6)	NE [NE; NE]	4/70 (5,7)	NE [NE; NE]	0,94 [0,23; 3,76]; p=0,9299 0,97 [0,23; 4,04] 0,97 [0,25; 3,74] 0,00 [-0,08; 0,07]
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4/72 (5,6)	NE [NE; NE]	4/70 (5,7)	NE [NE; NE]	0,54 [0,13; 2,23]; p=0,3896 0,97 [0,23; 4,04] 0,97 [0,25; 3,74] 0,00 [-0,08; 0,07]
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6/72 (8,3)	NE [NE; NE]	1/70 (1,4)	NE [NE; NE]	5,94 [0,71; 49,49]; p=0,0614 6,27 [0,74; 53,51] 5,83 [0,72; 47,22] 0,07 [0,00; 0,14]
PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	5/72 (6,9)	NE [NE; NE]	0/70 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 11,49 [0,62; 211,79] 10,70 [0,60; 189,94] 0,07 [0,01; 0,13]
SOC Herzerkrankungen	5/72 (6,9)	NE [NE; NE]	1/70 (1,4)	NE [NE; NE]	3,28 [0,38; 28,69]; p=0,2557 5,15 [0,59; 45,24] 4,86 [0,58; 40,57] 0,06 [-0,01; 0,12]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6/72 (8,3)	NE [NE; NE]	0/70 (0,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 13,78 [0,76; 249,45] 12,64 [0,73; 220,30] 0,08 [0,02; 0,15]

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

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>	4/72 (5,6)	NE [NE; NE]	1/70 (1,4)	NE [NE; NE]	3,06 [0,34; 27,61]; p=0,2946 4,06 [0,44; 37,25] 3,89 [0,45; 33,94] 0,04 [-0,02; 0,10]
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class.</p>					

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

Tabelle 4-104 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (SOC/PT für häufige schwere Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in einem Studienarm oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Gesamtpopulation

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
SOC Untersuchungen	115/434 (26,5)	NE [NE; NE]	113/439 (25,7)	NE [26,9; NE]	0,85 [0,65; 1,10]; p=0,2129 1,04 [0,77; 1,41] 1,03 [0,82; 1,29] 0,01 [-0,05; 0,07]
PT Lipase erhöht	27/434 (6,2)	NE [NE; NE]	19/439 (4,3)	NE [NE; NE]	1,19 [0,66; 2,15]; p=0,5585 1,47 [0,80; 2,68] 1,44 [0,81; 2,55] 0,02 [-0,01; 0,05]
PT Alaninaminotransferase erhöht	29/434 (6,7)	NE [NE; NE]	11/439 (2,5)	NE [NE; NE]	2,35 [1,17; 4,72]; p=0,0129 2,79 [1,37; 5,65] 2,67 [1,35; 5,27] 0,04 [0,01; 0,07]
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	1/434 (0,2)	NE [NE; NE]	28/439 (6,4)	NE [NE; NE]	0,03 [0,00; 0,21]; p<0,0001 0,03 [0,00; 0,25] 0,04 [0,00; 0,26] -0,06 [-0,08; -0,04]
PT Aspartataminotransferase erhöht	19/434 (4,4)	NE [NE; NE]	9/439 (2,1)	NE [NE; NE]	1,88 [0,85; 4,16]; p=0,1144 2,19 [0,98; 4,89] 2,14 [0,98; 4,67] 0,02 [0,00; 0,05]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht	14/434 (3,2)	NE [NE; NE]	11/439 (2,5)	NE [NE; NE]	1,14 [0,51; 2,51]; p=0,7531 1,30 [0,58; 2,89] 1,29 [0,59; 2,80] 0,01 [-0,01; 0,03]
PT Thrombozytenzahl vermindert	0/434 (0,0)	NE [NE; NE]	23/439 (5,2)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 0,02 [0,00; 0,34] 0,02 [0,00; 0,35] -0,05 [-0,07; -0,03]
PT Gewicht erniedrigt	15/434 (3,5)	NE [NE; NE]	5/439 (1,1)	NE [NE; NE]	2,25 [0,82; 6,21]; p=0,1072 3,11 [1,12; 8,63] 3,03 [1,11; 8,28] 0,02 [0,00; 0,04]
PT Leukozytenzahl erniedrigt	0/434 (0,0)	NE [NE; NE]	13/439 (3,0)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 0,04 [0,00; 0,61] 0,04 [0,00; 0,63] -0,03 [-0,05; -0,01]
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>	130/434 (30,0)	28,2 [27,3; NE]	90/439 (20,5)	NE [NE; NE]	1,41 [1,07; 1,84]; p=0,0132 1,66 [1,22; 2,26] 1,46 [1,16; 1,85] 0,09 [0,04; 0,15]
PT Hypertonie	120/434 (27,6)	28,2 [27,3; NE]	84/439 (19,1)	NE [NE; NE]	1,41 [1,06; 1,86]; p=0,0166 1,62 [1,18; 2,22] 1,45 [1,13; 1,85] 0,09 [0,03; 0,14]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	93/434 (21,4)	NE [NE; NE]	70/439 (15,9)	NE [NE; NE]	1,12 [0,82; 1,53]; p=0,4658 1,44 [1,02; 2,03] 1,34 [1,02; 1,78] 0,05 [0,00; 0,11]
PT Hypophosphatämie	20/434 (4,6)	NE [NE; NE]	12/439 (2,7)	NE [NE; NE]	1,33 [0,65; 2,74]; p=0,4319 1,72 [0,83; 3,56] 1,69 [0,83; 3,41] 0,02 [-0,01; 0,04]
PT Hyponatriämie	14/434 (3,2)	NE [NE; NE]	17/439 (3,9)	NE [NE; NE]	0,68 [0,33; 1,39]; p=0,2884 0,83 [0,40; 1,70] 0,83 [0,42; 1,67] -0,01 [-0,03; 0,02]
PT Hypertriglyzeridämie	17/434 (3,9)	NE [NE; NE]	13/439 (3,0)	NE [NE; NE]	1,10 [0,53; 2,27]; p=0,7934 1,34 [0,64; 2,79] 1,32 [0,65; 2,69] 0,01 [-0,01; 0,03]
PT Appetit vermindert	10/434 (2,3)	NE [NE; NE]	5/439 (1,1)	NE [NE; NE]	1,68 [0,57; 4,94]; p=0,3429 2,05 [0,69; 6,04] 2,02 [0,70; 5,87] 0,01 [-0,01; 0,03]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	71/434 (16,4)	NE [NE; NE]	49/439 (11,2)	NE [NE; NE]	1,19 [0,83; 1,72]; p=0,3425 1,56 [1,05; 2,30] 1,47 [1,04; 2,06] 0,05 [0,01; 0,10]
PT Diarrhoe	38/434 (8,8)	NE [NE; NE]	12/439 (2,7)	NE [NE; NE]	2,42 [1,26; 4,64]; p=0,0060 3,41 [1,76; 6,63] 3,20 [1,70; 6,05] 0,06 [0,03; 0,09]
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	13/434 (3,0)	NE [NE; NE]	98/439 (22,3)	NE [NE; NE]	0,10 [0,06; 0,18]; p<0,0001 0,11 [0,06; 0,19] 0,13 [0,08; 0,24] -0,19 [-0,24; -0,15]
PT Anämie	9/434 (2,1)	NE [NE; NE]	44/439 (10,0)	NE [NE; NE]	0,16 [0,08; 0,33]; p<0,0001 0,19 [0,09; 0,39] 0,21 [0,10; 0,42] -0,08 [-0,11; -0,05]
PT Neutropenie	1/434 (0,2)	NE [NE; NE]	37/439 (8,4)	NE [NE; NE]	0,02 [0,00; 0,15]; p<0,0001 0,03 [0,00; 0,18] 0,03 [0,00; 0,20] -0,08 [-0,11; -0,06]
PT Thrombozytopenie	1/434 (0,2)	NE [NE; NE]	32/439 (7,3)	NE [NE; NE]	0,03 [0,00; 0,20]; p<0,0001 0,03 [0,00; 0,22] 0,03 [0,00; 0,23] -0,07 [-0,10; -0,05]



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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	59/434 (13,6)	NE [NE; NE]	51/439 (11,6)	NE [NE; NE]	0,96 [0,66; 1,41]; p=0,8519 1,20 [0,80; 1,79] 1,17 [0,82; 1,66] 0,02 [-0,02; 0,06]
PT Ermüdung	17/434 (3,9)	NE [NE; NE]	16/439 (3,6)	NE [NE; NE]	0,94 [0,47; 1,86]; p=0,8536 1,08 [0,54; 2,16] 1,07 [0,55; 2,10] 0,00 [-0,02; 0,03]
PT Asthenie	14/434 (3,2)	NE [NE; NE]	15/439 (3,4)	NE [NE; NE]	0,79 [0,38; 1,64]; p=0,5272 0,94 [0,45; 1,98] 0,94 [0,46; 1,93] 0,00 [-0,03; 0,02]
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	41/434 (9,4)	NE [NE; NE]	31/439 (7,1)	NE [NE; NE]	1,07 [0,67; 1,71]; p=0,7862 1,37 [0,84; 2,23] 1,34 [0,86; 2,09] 0,02 [-0,01; 0,06]
<b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	41/434 (9,4)	NE [NE; NE]	29/439 (6,6)	NE [NE; NE]	1,20 [0,75; 1,94]; p=0,4479 1,47 [0,90; 2,42] 1,43 [0,91; 2,26] 0,03 [-0,01; 0,06]
PT palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom	27/434 (6,2)	NE [NE; NE]	19/439 (4,3)	NE [NE; NE]	1,24 [0,69; 2,22]; p=0,4787 1,47 [0,80; 2,68] 1,44 [0,81; 2,55] 0,02 [-0,01; 0,05]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	31/434 (7,1)	NE [NE; NE]	23/439 (5,2)	NE [NE; NE]	1,20 [0,70; 2,06]; p=0,5113 1,39 [0,80; 2,43] 1,36 [0,81; 2,30] 0,02 [-0,01; 0,05]
PT Dyspnoe	12/434 (2,8)	NE [NE; NE]	6/439 (1,4)	NE [NE; NE]	1,92 [0,72; 5,11]; p=0,1855 2,05 [0,76; 5,52] 2,02 [0,77; 5,34] 0,01 [0,00; 0,03]
<b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	29/434 (6,7)	NE [NE; NE]	22/439 (5,0)	NE [NE; NE]	1,06 [0,61; 1,85]; p=0,8421 1,36 [0,77; 2,40] 1,33 [0,78; 2,28] 0,02 [-0,01; 0,05]
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>	23/434 (5,3)	NE [NE; NE]	22/439 (5,0)	NE [NE; NE]	0,92 [0,51; 1,65]; p=0,7756 1,06 [0,58; 1,93] 1,06 [0,60; 1,87] 0,00 [-0,03; 0,03]
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	22/434 (5,1)	NE [NE; NE]	20/439 (4,6)	NE [NE; NE]	0,94 [0,51; 1,73]; p=0,8479 1,12 [0,60; 2,08] 1,11 [0,62; 2,01] 0,01 [-0,02; 0,03]
<b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	17/434 (3,9)	NE [NE; NE]	14/439 (3,2)	NE [NE; NE]	1,01 [0,50; 2,06]; p=0,9766 1,24 [0,60; 2,54] 1,23 [0,61; 2,46] 0,01 [-0,02; 0,03]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	13/434 (3,0)	NE [NE; NE]	15/439 (3,4)	NE [NE; NE]	0,69 [0,33; 1,46]; p=0,3266 0,87 [0,41; 1,86] 0,88 [0,42; 1,82] 0,00 [-0,03; 0,02]
<b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>	15/434 (3,5)	NE [NE; NE]	12/439 (2,7)	NE [NE; NE]	1,00 [0,47; 2,15]; p=0,9945 1,27 [0,59; 2,75] 1,26 [0,60; 2,67] 0,01 [-0,02; 0,03]
<b>SOC Herzerkrankungen</b>	19/434 (4,4)	NE [NE; NE]	6/439 (1,4)	NE [NE; NE]	2,61 [1,04; 6,56]; p=0,0339 3,30 [1,31; 8,35] 3,20 [1,29; 7,94] 0,03 [0,01; 0,05]
<b>SOC Endokrine Erkrankungen</b>	12/434 (2,8)	NE [NE; NE]	3/439 (0,7)	NE [NE; NE]	3,24 [0,91; 11,51]; p=0,0549 4,13 [1,16; 14,75] 4,05 [1,15; 14,24] 0,02 [0,00; 0,04]
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class.</p>					

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

Tabelle 4-105 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (SOC/PT für häufige schwerwiegende Ereignisse, die bei ≥5% der Patienten in einem Studienarm oder ≥10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	30/358 (8,4)	NE [NE; NE]	18/368 (4,9)	NE [NE; NE]	1,36 [0,76; 2,45]; p=0,3031 1,78 [0,97; 3,25] 1,71 [0,97; 3,02] 0,03 [0,00; 0,07]
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	24/358 (6,7)	NE [NE; NE]	18/368 (4,9)	NE [NE; NE]	1,08 [0,58; 1,99]; p=0,8134 1,40 [0,74; 2,62] 1,37 [0,76; 2,48] 0,02 [-0,02; 0,05]
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	20/358 (5,6)	NE [NE; NE]	15/368 (4,1)	NE [NE; NE]	1,19 [0,61; 2,34]; p=0,6055 1,39 [0,70; 2,76] 1,37 [0,71; 2,63] 0,02 [-0,02; 0,05]
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>	14/358 (3,9)	NE [NE; NE]	14/368 (3,8)	NE [NE; NE]	0,83 [0,40; 1,76]; p=0,6314 1,03 [0,48; 2,19] 1,03 [0,50; 2,13] 0,00 [-0,03; 0,03]
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	11/358 (3,1)	NE [NE; NE]	17/368 (4,6)	NE [NE; NE]	0,56 [0,26; 1,21]; p=0,1361 0,65 [0,30; 1,42] 0,67 [0,32; 1,40] -0,02 [-0,04; 0,01]

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	13/358 (3,6)	NE [NE; NE]	14/368 (3,8)	NE [NE; NE]	0,79 [0,37; 1,68]; p=0,5336 0,95 [0,44; 2,06] 0,95 [0,46; 2,00] 0,00 [-0,03; 0,03]
<b>SOC Herzerkrankungen</b>	12/358 (3,4)	NE [NE; NE]	8/368 (2,2)	NE [NE; NE]	1,37 [0,56; 3,35]; p=0,4952 1,56 [0,63; 3,86] 1,54 [0,64; 3,73] 0,01 [-0,01; 0,04]
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>	12/358 (3,4)	NE [NE; NE]	7/368 (1,9)	NE [NE; NE]	1,33 [0,52; 3,42]; p=0,5533 1,79 [0,70; 4,60] 1,76 [0,70; 4,42] 0,01 [-0,01; 0,04]
<b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	10/358 (2,8)	NE [NE; NE]	8/368 (2,2)	NE [NE; NE]	1,04 [0,41; 2,66]; p=0,9265 1,29 [0,50; 3,31] 1,28 [0,51; 3,22] 0,01 [-0,02; 0,03]
<b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	11/358 (3,1)	NE [NE; NE]	5/368 (1,4)	NE [NE; NE]	1,84 [0,63; 5,32]; p=0,2553 2,30 [0,79; 6,69] 2,26 [0,79; 6,44] 0,02 [0,00; 0,04]
<b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>	10/358 (2,8)	NE [NE; NE]	5/368 (1,4)	NE [NE; NE]	1,50 [0,51; 4,42]; p=0,4565 2,09 [0,71; 6,16] 2,06 [0,71; 5,96] 0,01 [-0,01; 0,04]

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

<b>JAVELIN Renal 101</b> <b>Günstiges/intermediäres Risikoprofil</b> <b>(Safety Analysis Set)</b>	<b>Avelumab + Axitinib</b>		<b>Sunitinib</b>		<b>HR [95%-KI]; p-Wert</b> <b>OR [95%-KI]</b> <b>RR [95%-KI]</b> <b>RD [95%-KI]</b>
	<b>n/N</b> <b>(%)</b>	<b>Median</b> <b>(Monate)</b> <b>[95%-KI]</b>	<b>n/N</b> <b>(%)</b>	<b>Median</b> <b>(Monate)</b> <b>[95%-KI]</b>	

*Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101 zweiter Datenschnitt: 28.01.2019*

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class.

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

Tabelle 4-106 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (SOC/PT für häufige schwerwiegende Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in einem Studienarm oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	11/72 (15,3)	NE [NE; NE]	4/70 (5,7)	NE [NE; NE]	1,73 [0,55; 5,48]; p=0,3460 2,98 [0,90; 9,84] 2,67 [0,89; 8,00] 0,10 [0,00; 0,19]
PT Progression einer Erkrankung	5/72 (6,9)	NE [NE; NE]	3/70 (4,3)	NE [NE; NE]	1,02 [0,24; 4,36]; p=0,9767 1,67 [0,38; 7,26] 1,62 [0,40; 6,53] 0,03 [-0,05; 0,10]
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	9/72 (12,5)	NE [NE; NE]	4/70 (5,7)	NE [NE; NE]	1,80 [0,55; 5,89]; p=0,3238 2,36 [0,69; 8,04] 2,19 [0,71; 6,78] 0,07 [-0,03; 0,16]
PT Dyspnoe	4/72 (5,6)	NE [NE; NE]	1/70 (1,4)	NE [NE; NE]	3,53 [0,39; 31,80]; p=0,2300 4,06 [0,44; 37,25] 3,89 [0,45; 33,94] 0,04 [-0,02; 0,10]
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	3/72 (4,2)	NE [NE; NE]	9/70 (12,9)	NE [NE; NE]	0,25 [0,07; 0,93]; p=0,0266 0,29 [0,08; 1,14] 0,32 [0,09; 1,15] -0,09 [-0,18; 0,00]

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

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	1/72 (1,4)	NE [NE; NE]	10/70 (14,3)	NE [NE; NE]	0,07 [0,01; 0,54]; p=0,0009 0,08 [0,01; 0,68] 0,10 [0,01; 0,74] -0,13 [-0,22; -0,04]
PT Anämie	0/72 (0,0)	NE [NE; NE]	8/70 (11,4)	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB 0,05 [0,00; 0,90] 0,06 [0,00; 0,97] -0,11 [-0,19; -0,04]
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	5/72 (6,9)	NE [NE; NE]	6/70 (8,6)	NE [12,8; NE]	0,51 [0,15; 1,70]; p=0,2654 0,80 [0,23; 2,74] 0,81 [0,26; 2,53] -0,02 [-0,10; 0,07]
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>	6/72 (8,3)	NE [NE; NE]	3/70 (4,3)	NE [NE; NE]	1,77 [0,44; 7,14]; p=0,4142 2,03 [0,49; 8,46] 1,94 [0,51; 7,47] 0,04 [-0,04; 0,12]
<b>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	3/72 (4,2)	NE [NE; NE]	5/70 (7,1)	NE [16,4; NE]	0,38 [0,09; 1,64]; p=0,1799 0,57 [0,13; 2,46] 0,58 [0,14; 2,35] -0,03 [-0,11; 0,05]
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	4/72 (5,6)	NE [NE; NE]	3/70 (4,3)	NE [NE; NE]	1,32 [0,29; 5,88]; p=0,7181 1,31 [0,28; 6,09] 1,30 [0,30; 5,58] 0,01 [-0,06; 0,08]



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

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	2/72 (2,8)	NE [NE; NE]	5/70 (7,1)	NE [NE; NE]	0,25 [0,05; 1,31]; p=0,0771 0,37 [0,07; 1,98] 0,39 [0,08; 1,94] -0,04 [-0,11; 0,03]
PT Hämaturie	1/72 (1,4)	NE [NE; NE]	4/70 (5,7)	NE [NE; NE]	0,20 [0,02; 1,81]; p=0,1133 0,23 [0,03; 2,13] 0,24 [0,03; 2,12] -0,04 [-0,10; 0,02]
<b>SOC Herzerkrankungen</b>	5/72 (6,9)	NE [NE; NE]	1/70 (1,4)	NE [NE; NE]	3,52 [0,40; 30,76]; p=0,2271 5,15 [0,59; 45,24] 4,86 [0,58; 40,57] 0,06 [-0,01; 0,12]
<b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>	4/72 (5,6)	NE [NE; NE]	1/70 (1,4)	NE [NE; NE]	2,76 [0,30; 25,08]; p=0,3477 4,06 [0,44; 37,25] 3,89 [0,45; 33,94] 0,04 [-0,02; 0,10]
<p>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class.</p>					

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

Tabelle 4-107 (Anhang): Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel inkl. OR, RR und RD (SOC/PT für häufige schwerwiegende Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in einem Studienarm oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Gesamtpopulation

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	33/434 (7,6)	NE [NE; NE]	27/439 (6,2)	NE [NE; NE]	0,98 [0,59; 1,64]; p=0,9399 1,26 [0,74; 2,13] 1,24 [0,76; 2,02] 0,01 [-0,02; 0,05]
PT Abdominalschmerz	2/434 (0,5)	NE [NE; NE]	11/439 (2,5)	NE [NE; NE]	0,15 [0,03; 0,67]; p=0,0041 0,18 [0,04; 0,82] 0,18 [0,04; 0,82] -0,02 [-0,04; 0,00]
PT Diarrhoe	11/434 (2,5)	NE [NE; NE]	2/439 (0,5)	NE [NE; NE]	4,43 [0,98; 20,06]; p=0,0344 5,68 [1,25; 25,79] 5,56 [1,24; 24,95] 0,02 [0,00; 0,04]
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	29/434 (6,7)	NE [NE; NE]	24/439 (5,5)	NE [NE; NE]	0,94 [0,54; 1,62]; p=0,8232 1,24 [0,71; 2,16] 1,22 [0,72; 2,06] 0,01 [-0,02; 0,04]
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	32/434 (7,4)	NE [NE; NE]	19/439 (4,3)	NE [NE; NE]	1,43 [0,81; 2,53]; p=0,2148 1,76 [0,98; 3,16] 1,70 [0,98; 2,96] 0,03 [0,00; 0,06]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	21/434 (4,8)	NE [NE; NE]	21/439 (4,8)	NE [NE; NE]	0,86 [0,47; 1,57]; p=0,6183 1,01 [0,54; 1,88] 1,01 [0,56; 1,83] 0,00 [-0,03; 0,03]
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>	20/434 (4,6)	NE [NE; NE]	17/439 (3,9)	NE [NE; NE]	0,99 [0,51; 1,89]; p=0,9652 1,20 [0,62; 2,32] 1,19 [0,63; 2,24] 0,01 [-0,02; 0,03]
<b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	15/434 (3,5)	NE [NE; NE]	19/439 (4,3)	NE [NE; NE]	0,64 [0,33; 1,27]; p=0,2001 0,79 [0,40; 1,58] 0,80 [0,41; 1,55] -0,01 [-0,03; 0,02]
<b>SOC Herzerkrankungen</b>	17/434 (3,9)	NE [NE; NE]	9/439 (2,1)	NE [NE; NE]	1,64 [0,73; 3,69]; p=0,2295 1,95 [0,86; 4,42] 1,91 [0,86; 4,24] 0,02 [0,00; 0,04]
<b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	13/434 (3,0)	NE [NE; NE]	9/439 (2,1)	NE [NE; NE]	1,21 [0,51; 2,84]; p=0,6650 1,48 [0,62; 3,49] 1,46 [0,63; 3,38] 0,01 [-0,01; 0,03]
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>	13/434 (3,0)	NE [NE; NE]	9/439 (2,1)	NE [NE; NE]	1,11 [0,47; 2,63]; p=0,8090 1,48 [0,62; 3,49] 1,46 [0,63; 3,38] 0,01 [-0,01; 0,03]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>	15/434 (3,5)	NE [NE; NE]	6/439 (1,4)	NE [NE; NE]	1,89 [0,73; 4,90]; p=0,1805 2,58 [0,99; 6,72] 2,53 [0,99; 6,46] 0,02 [0,00; 0,04]
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	13/434 (3,0)	NE [NE; NE]	8/439 (1,8)	NE [NE; NE]	1,43 [0,59; 3,46]; p=0,4315 1,66 [0,68; 4,05] 1,64 [0,69; 3,93] 0,01 [-0,01; 0,03]
<b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	13/434 (3,0)	NE [NE; NE]	7/439 (1,6)	NE [NE; NE]	1,54 [0,61; 3,88]; p=0,3567 1,91 [0,75; 4,82] 1,88 [0,76; 4,66] 0,01 [-0,01; 0,03]
<b>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	8/434 (1,8)	NE [NE; NE]	11/439 (2,5)	NE [NE; NE]	0,55 [0,22; 1,38]; p=0,1976 0,73 [0,29; 1,83] 0,74 [0,30; 1,81] -0,01 [-0,03; 0,01]
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	3/434 (0,7)	NE [NE; NE]	15/439 (3,4)	NE [NE; NE]	0,17 [0,05; 0,60]; p=0,0017 0,20 [0,06; 0,68] 0,20 [0,06; 0,69] -0,03 [-0,05; -0,01]
PT Anämie	1/434 (0,2)	NE [NE; NE]	11/439 (2,5)	NE [NE; NE]	0,07 [0,01; 0,58]; p=0,0013 0,09 [0,01; 0,70] 0,09 [0,01; 0,71] -0,02 [-0,04; -0,01]

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

JAVELIN Renal 101 Gesamtpopulation (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI]
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Endokrine Erkrankungen</b>	10/434 (2,3)	NE [NE; NE]	2/439 (0,5)	NE [NE; NE]	3,92 [0,86; 17,93]; p=0,0575 5,15 [1,12; 23,66] 5,06 [1,11; 22,95] 0,02 [0,00; 0,03]
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class.</p>					

**H.12 Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse**

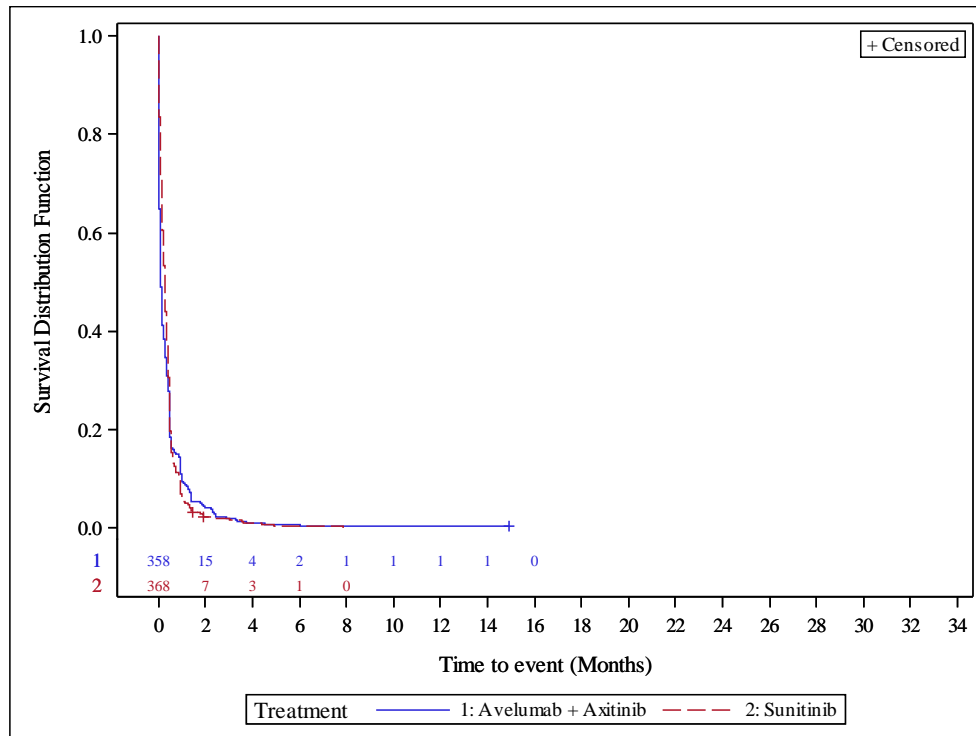


Abbildung 61 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

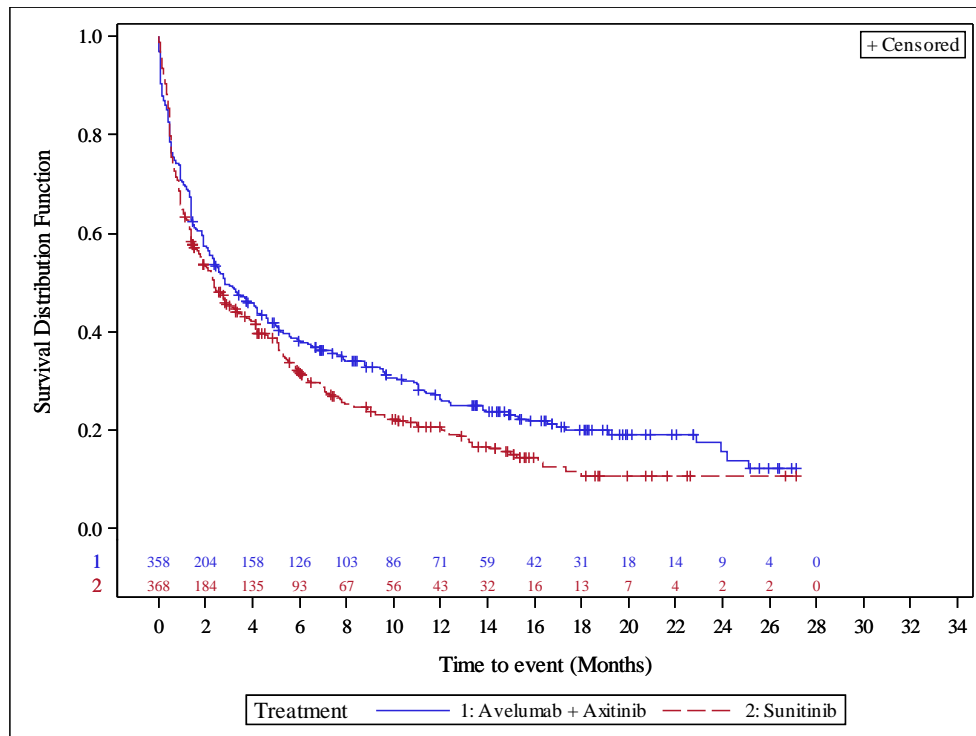


Abbildung 62 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (NCI-CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

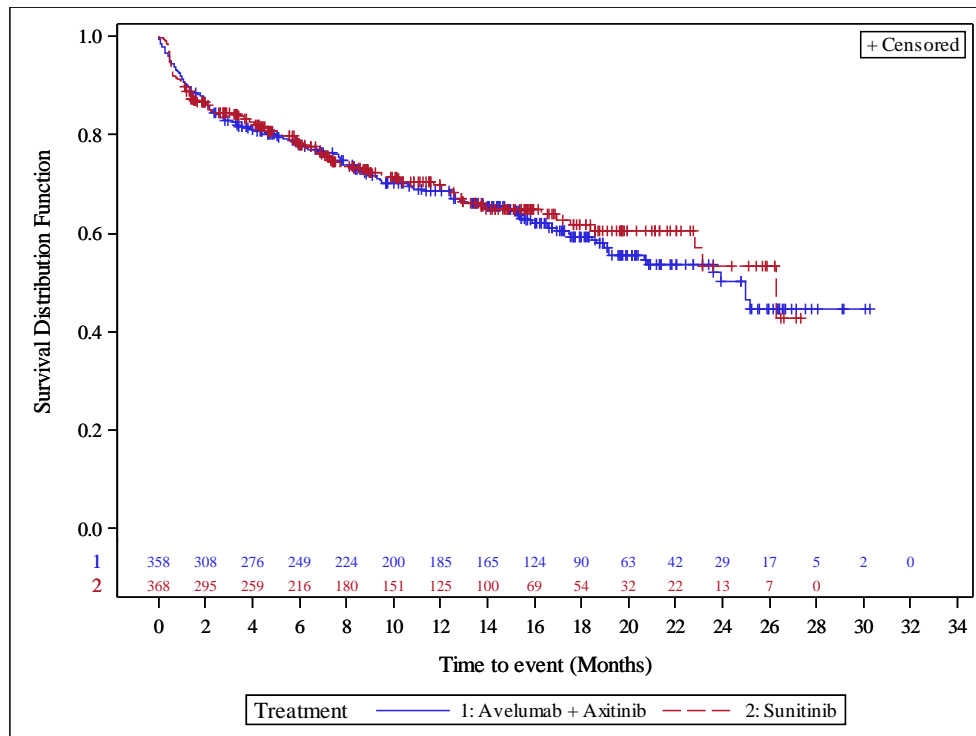


Abbildung 63 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101



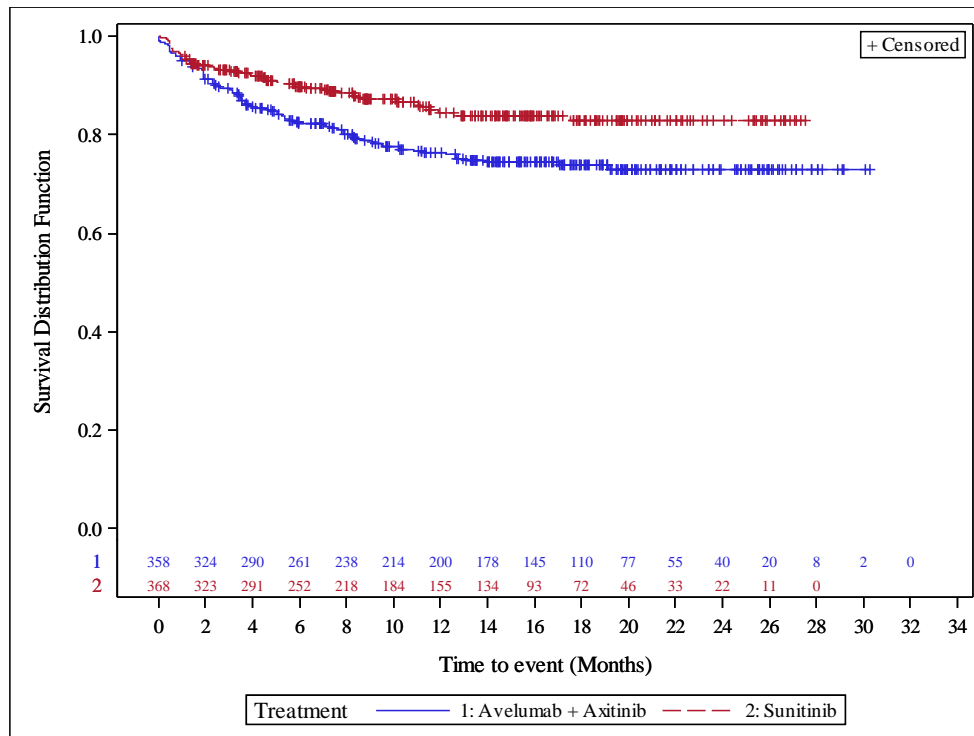


Abbildung 64 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignis (Abbruch von Avelumab oder Axitinib versus Sunitinib) in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

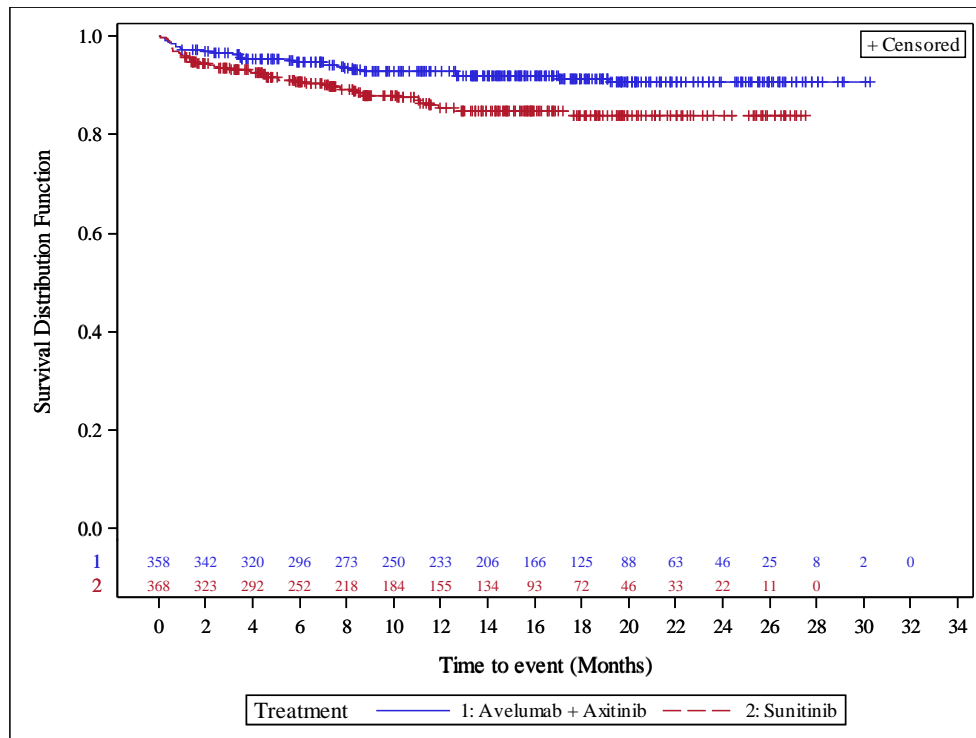


Abbildung 65 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignis (Abbruch von Avelumab und Axitinib versus Sunitinib) in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

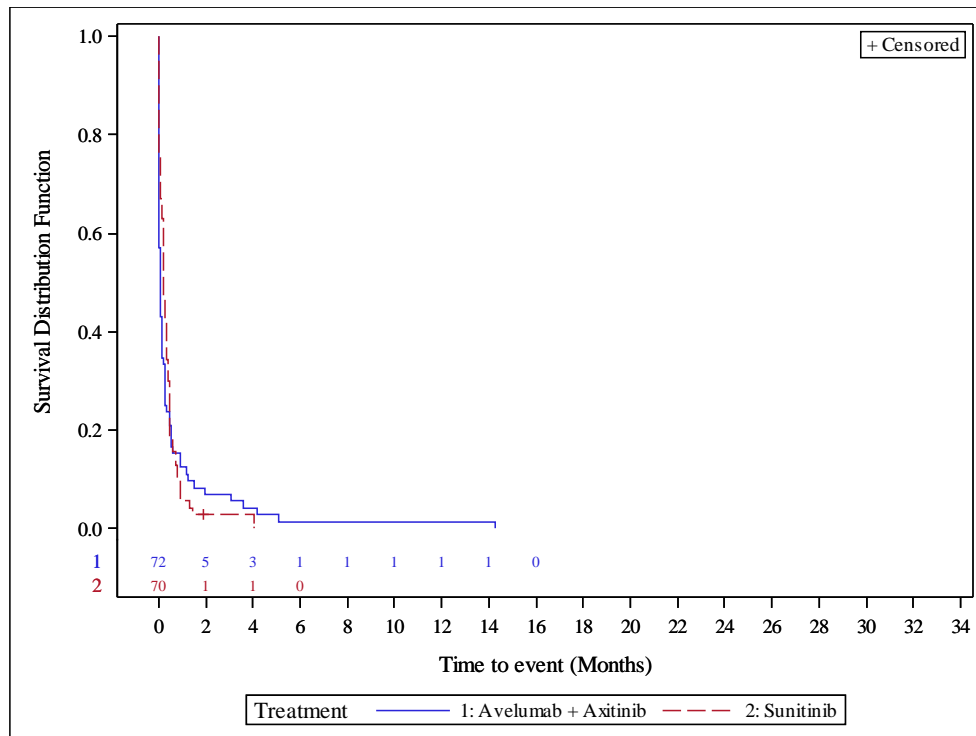


Abbildung 66 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

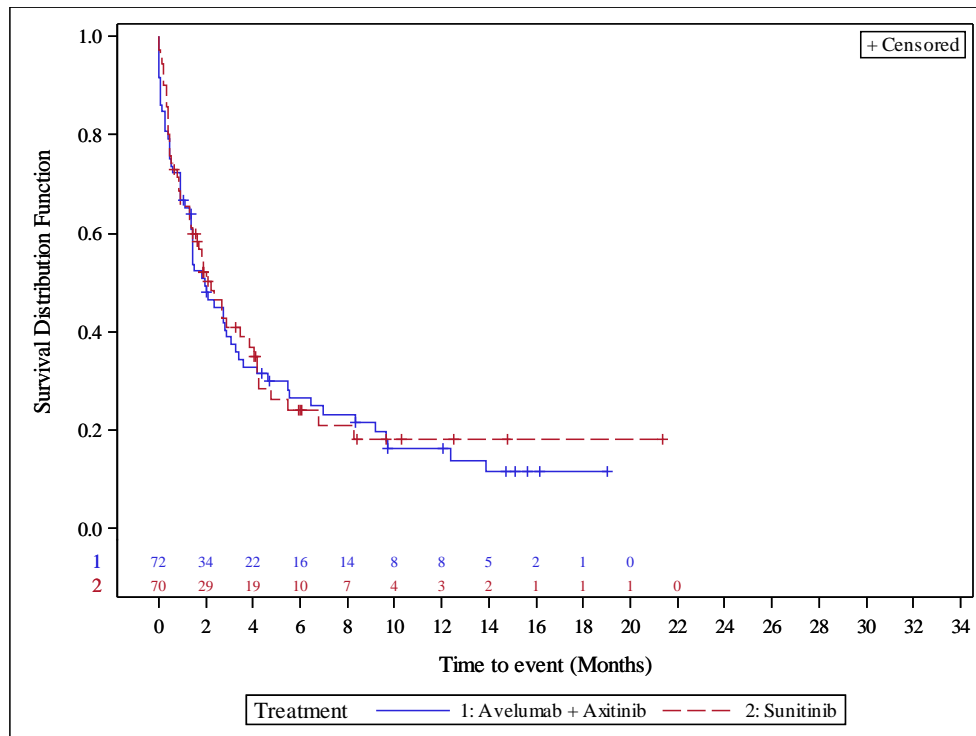


Abbildung 67 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (NCI-CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

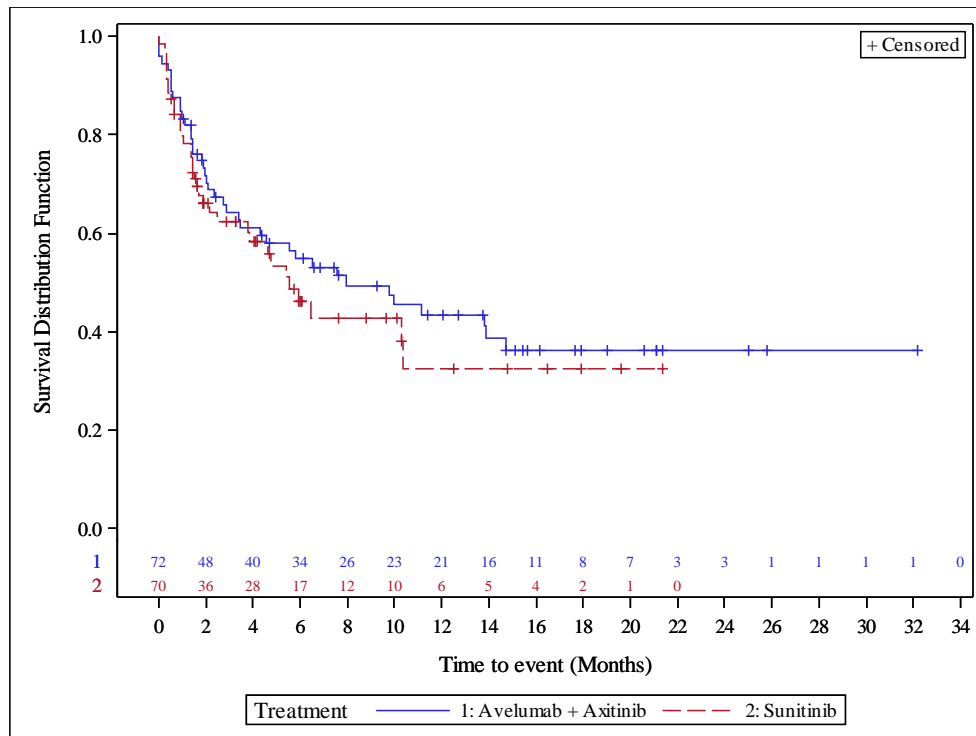


Abbildung 68 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

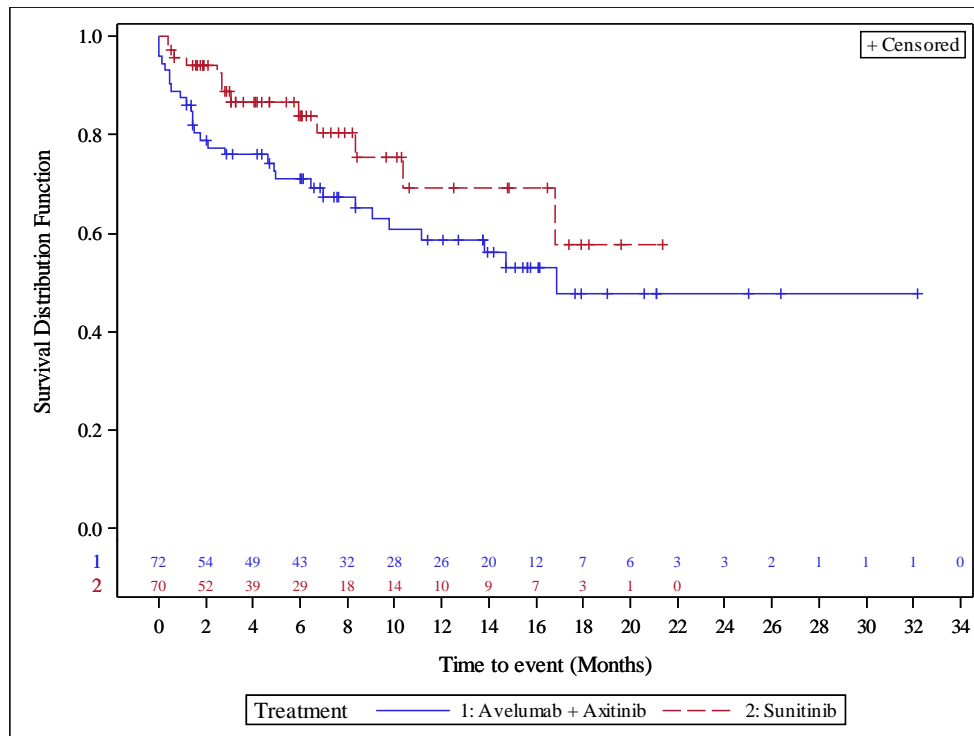


Abbildung 69 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignis (Abbruch von Avelumab oder Axitinib versus Sunitinib) in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

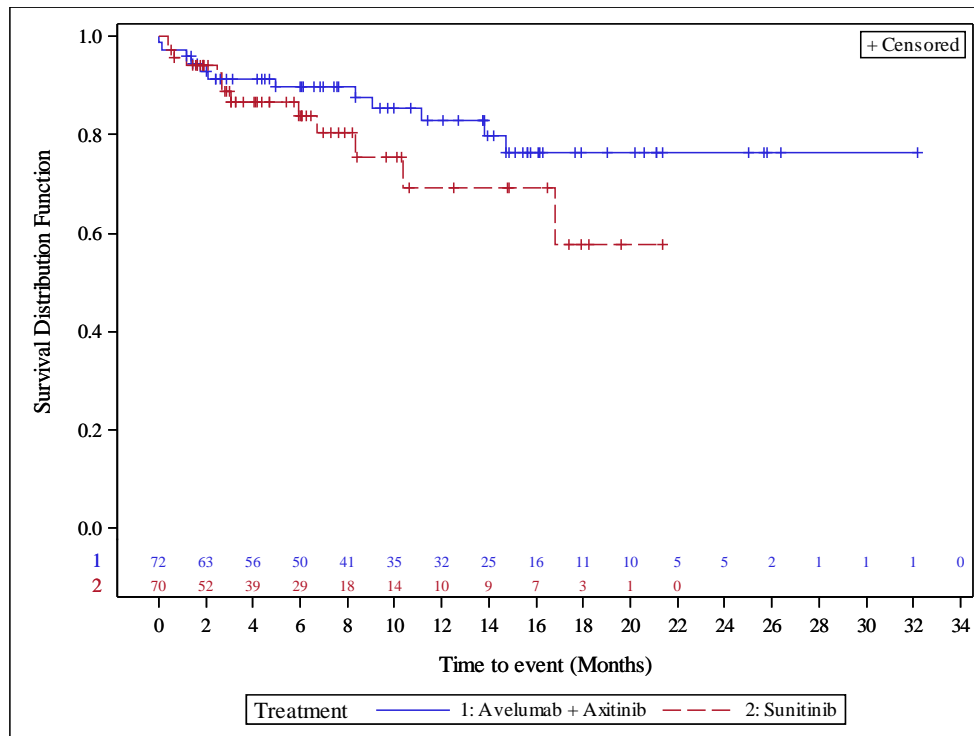


Abbildung 70 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignis (Abbruch von Avelumab und Axitinib versus Sunitinib) in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

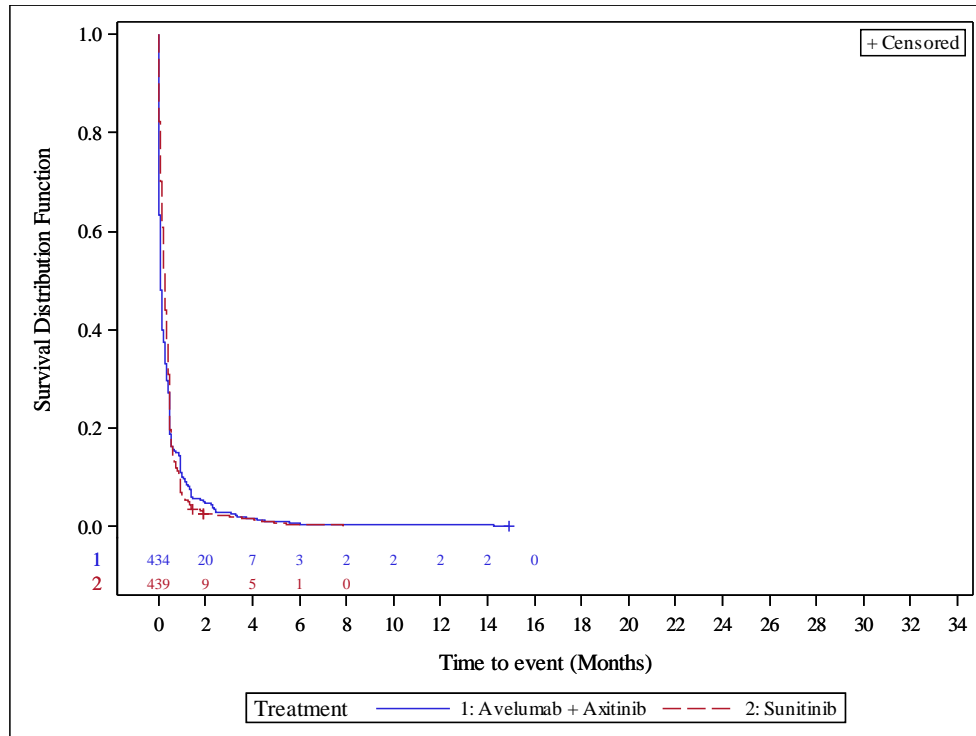


Abbildung 71 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in der Gesamtpopulation (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101



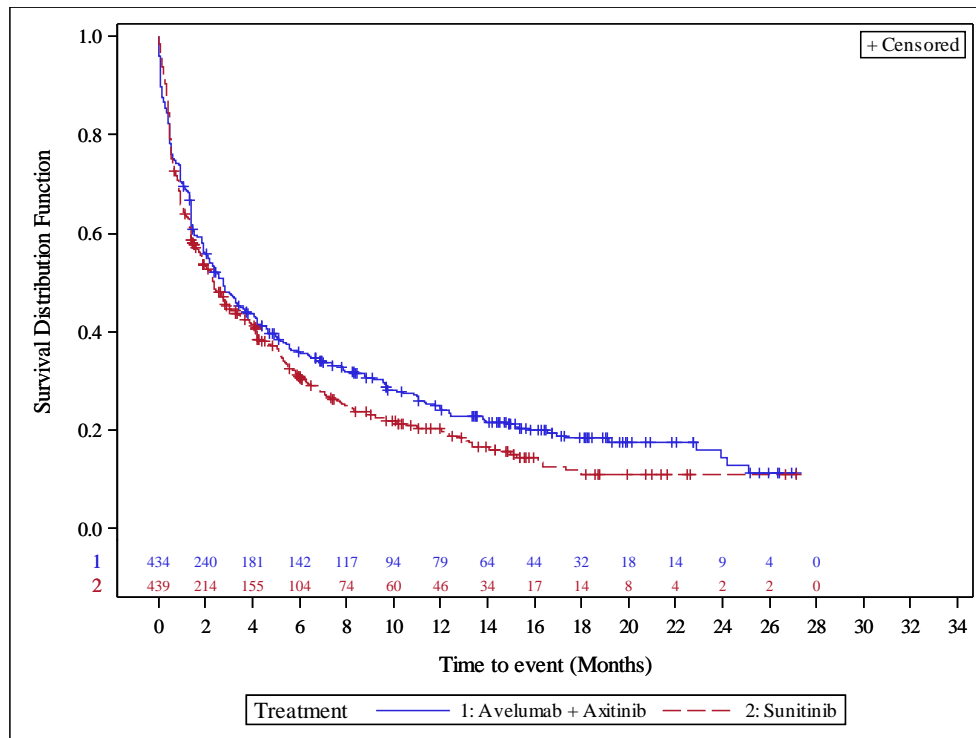


Abbildung 72 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (NCI-CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) in der Gesamtpopulation (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

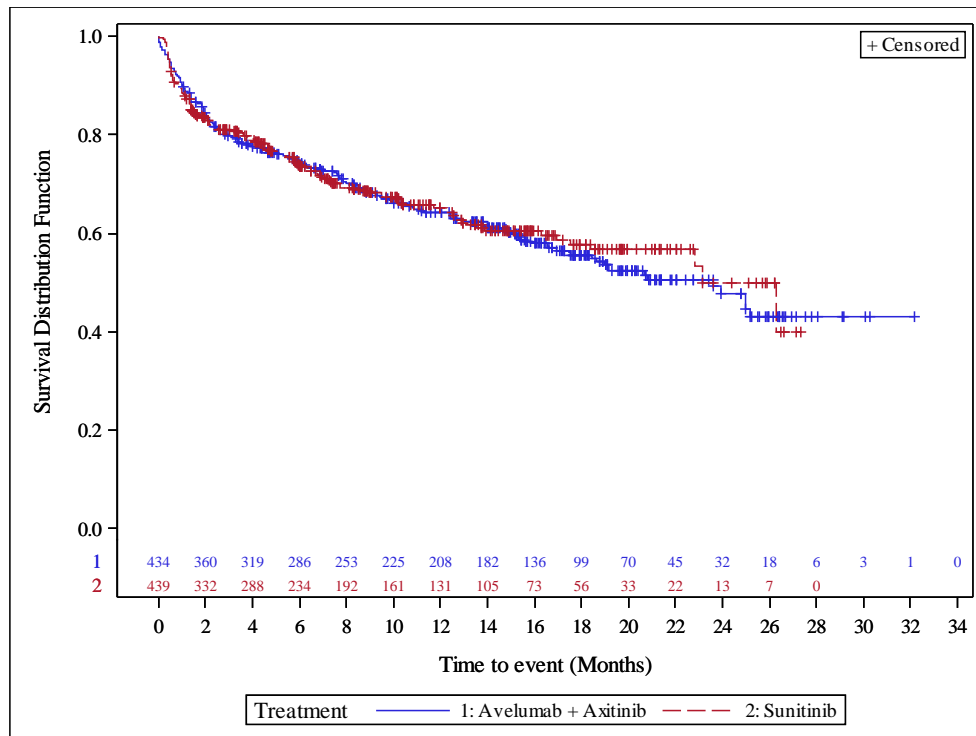


Abbildung 73 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis in der Gesamtpopulation (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

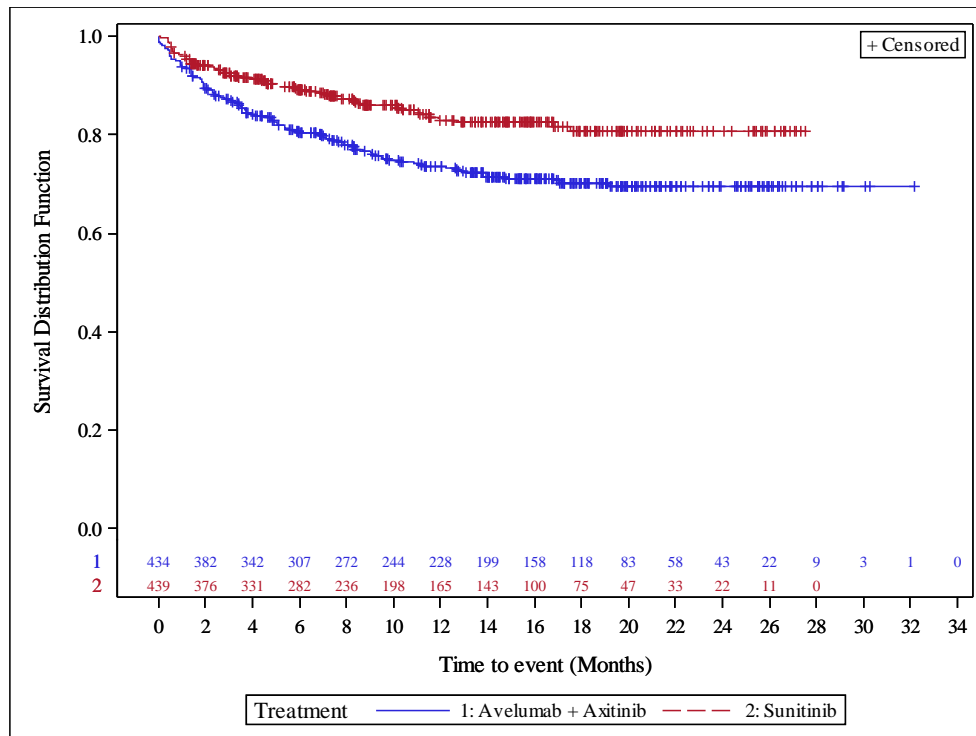


Abbildung 74 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignis (Abbruch von Avelumab oder Axitinib versus Sunitinib) in der Gesamtpopulation (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

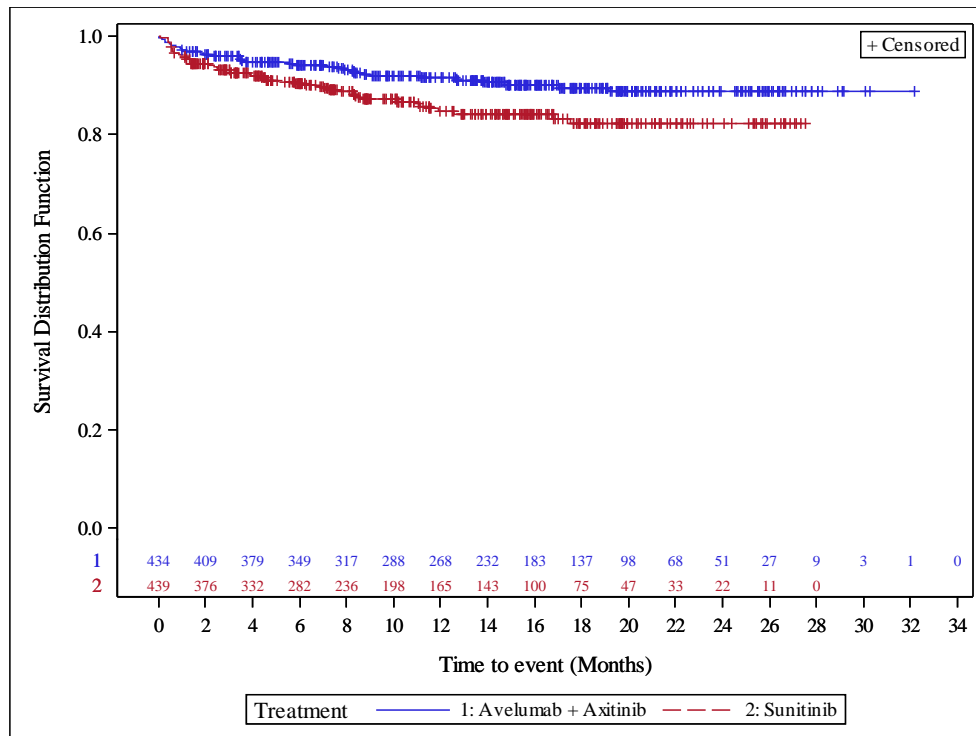


Abbildung 75 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignis (Abbruch von Avelumab und Axitinib versus Sunitinib) in der Gesamtpopulation (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

**H.13 Kaplan-Meier-Kurven für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse**

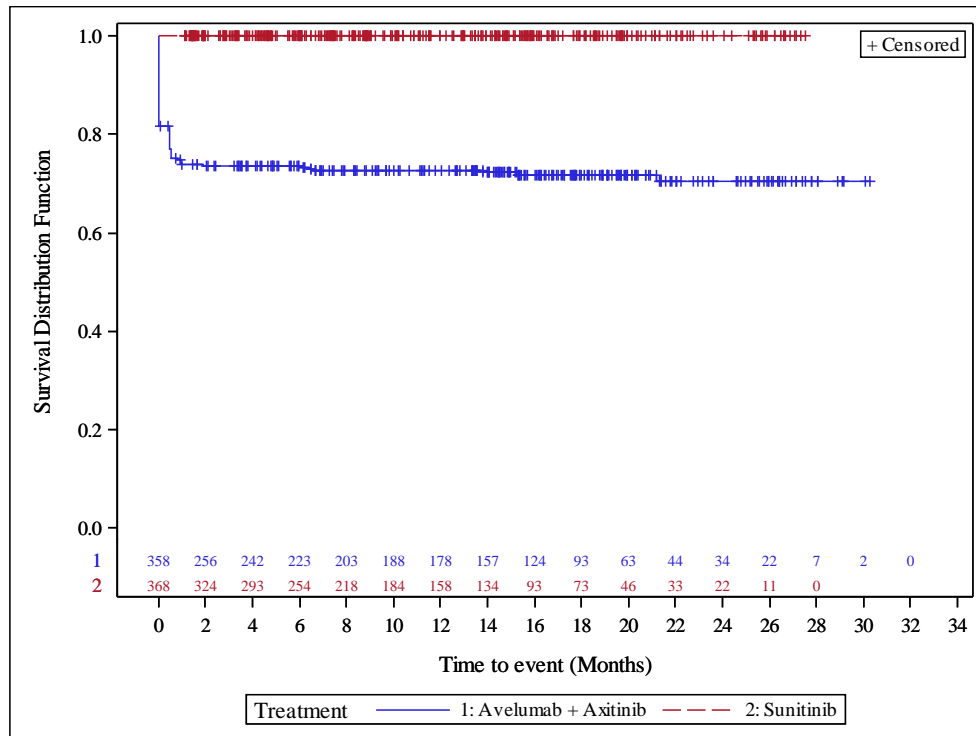


Abbildung 76 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Infusionsbedingten Reaktion in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

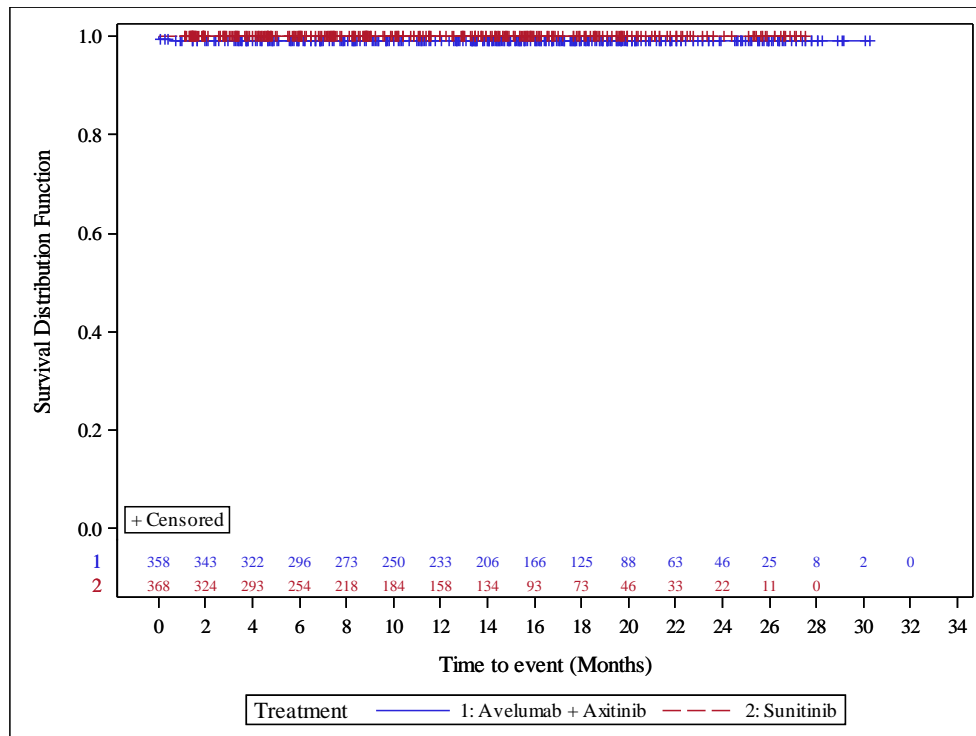


Abbildung 77 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten schweren Infusionsbedingten Reaktion (NCI-CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

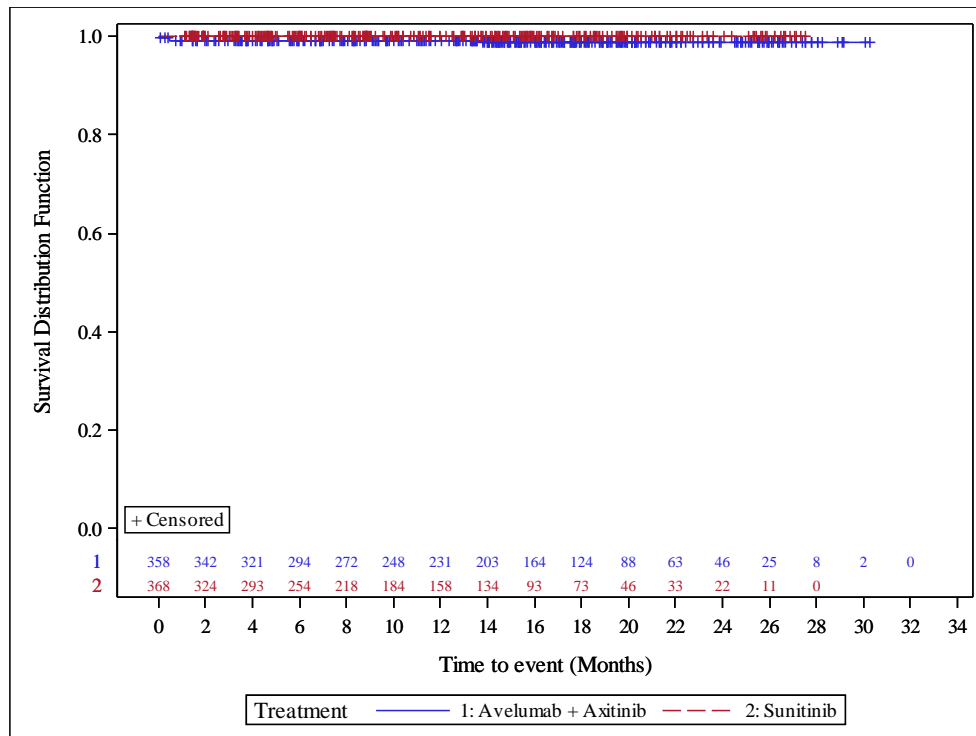


Abbildung 78 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten schwerwiegenden Infusionsbedingten Reaktion in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

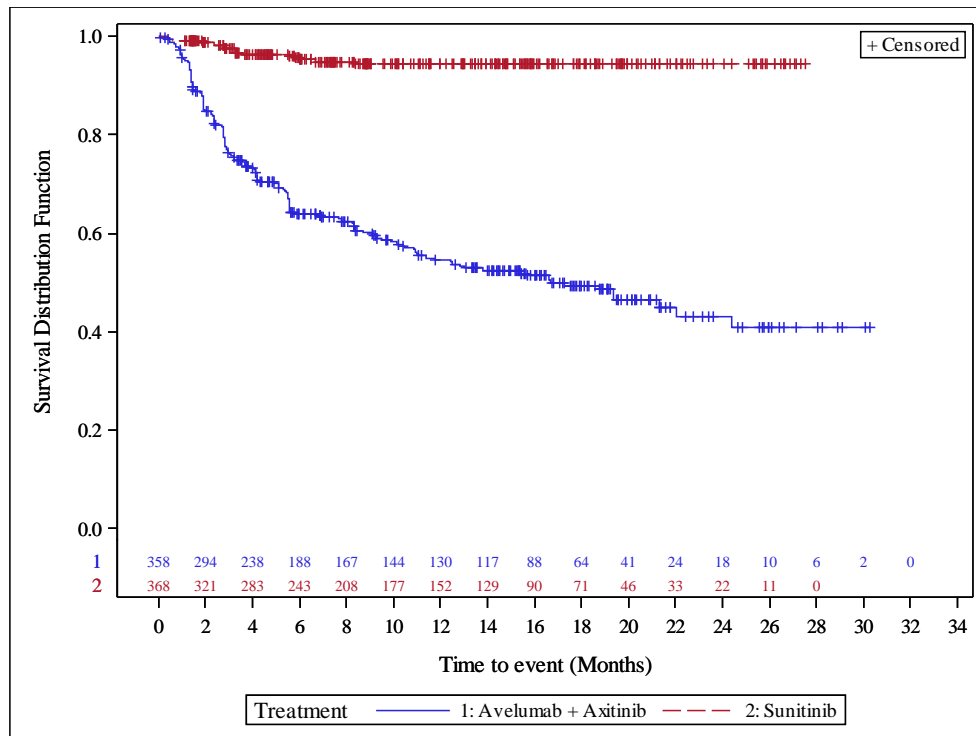


Abbildung 79 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten Immunvermittelten unerwünschten Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101



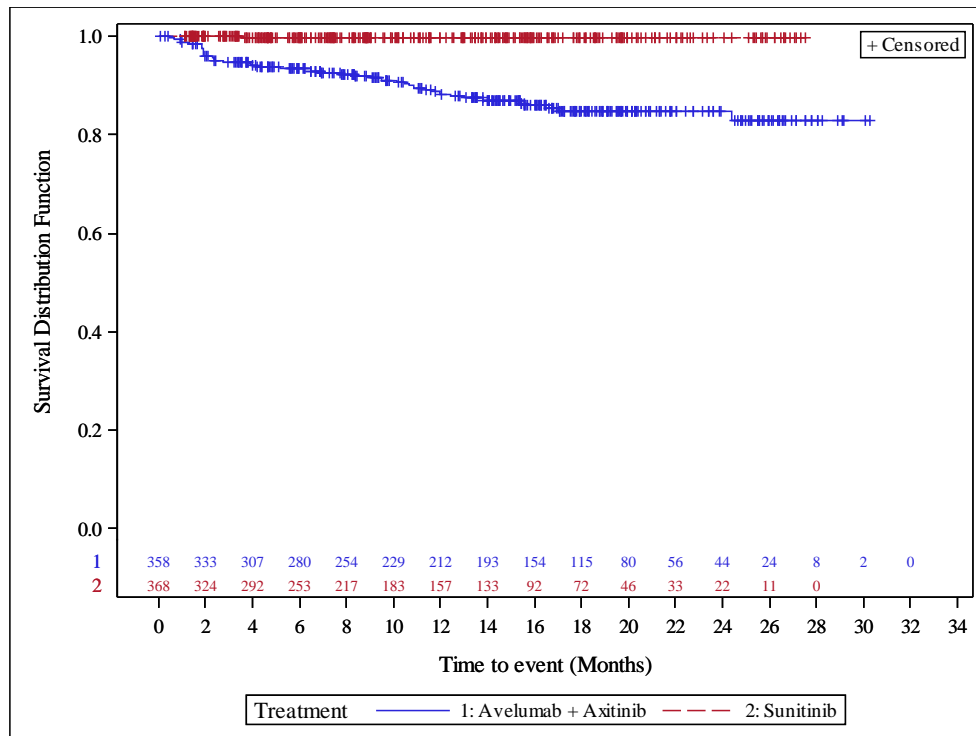


Abbildung 80 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schweren Immunvermittelten unerwünschten Ereignis (NCI-CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

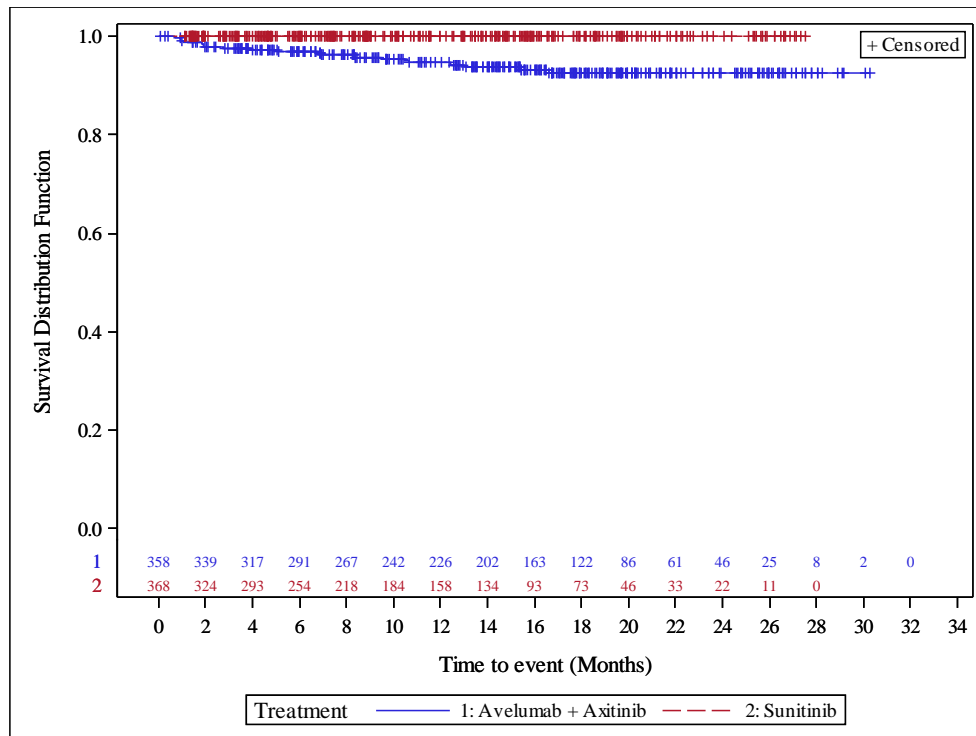


Abbildung 81 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden Immunvermittelten unerwünschten Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

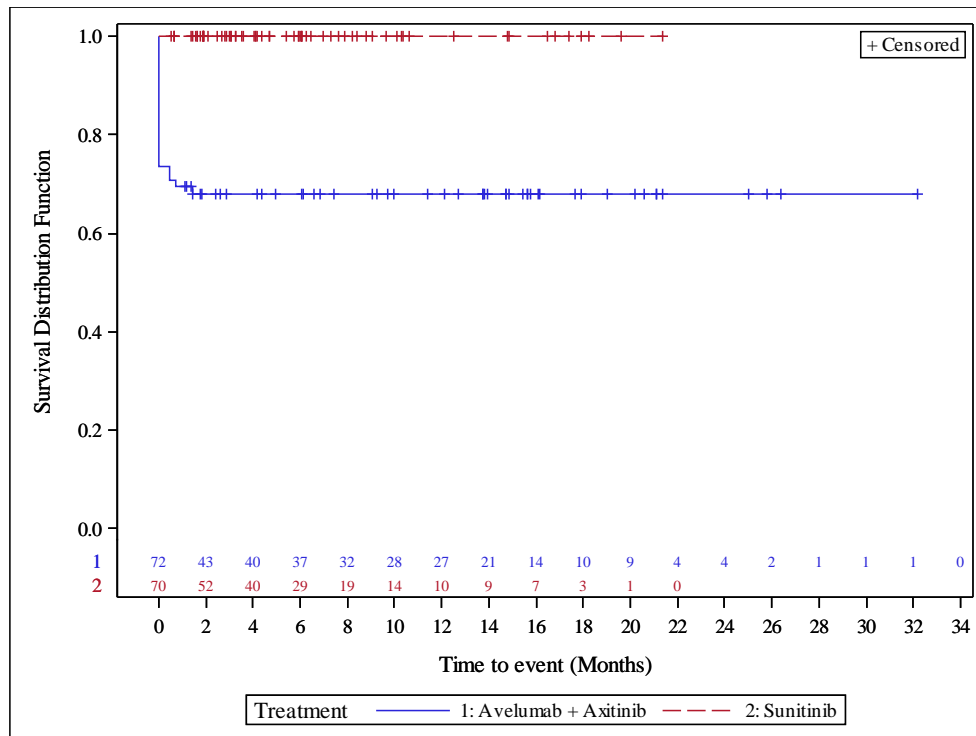


Abbildung 82 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Infusionsbedingten Reaktion in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

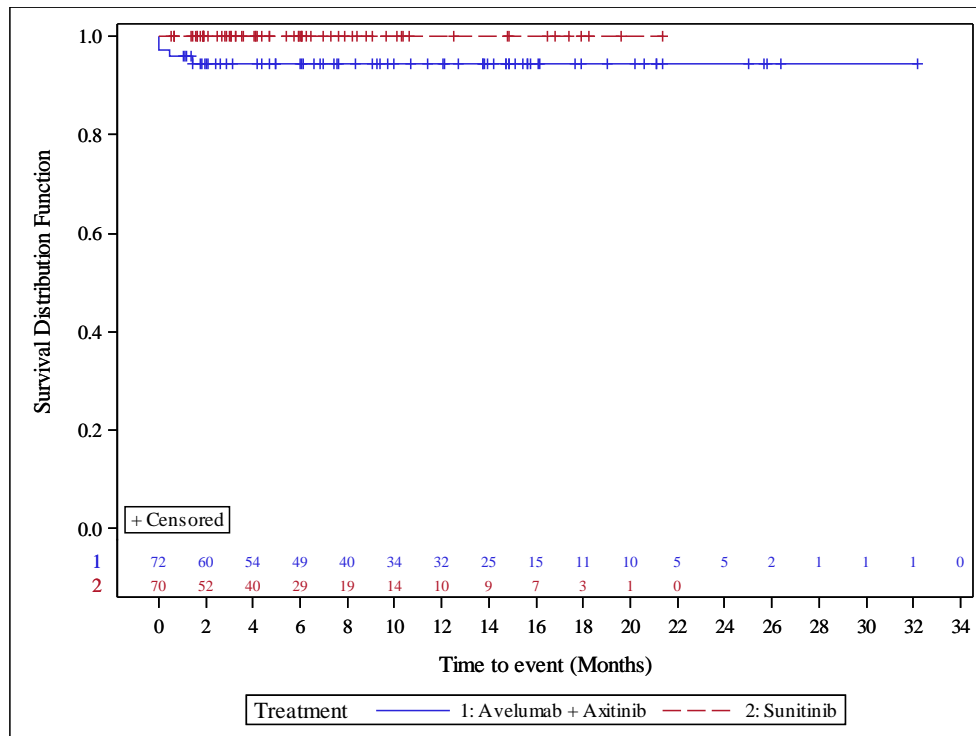


Abbildung 83 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten schweren Infusionsbedingten Reaktion (NCI-CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.

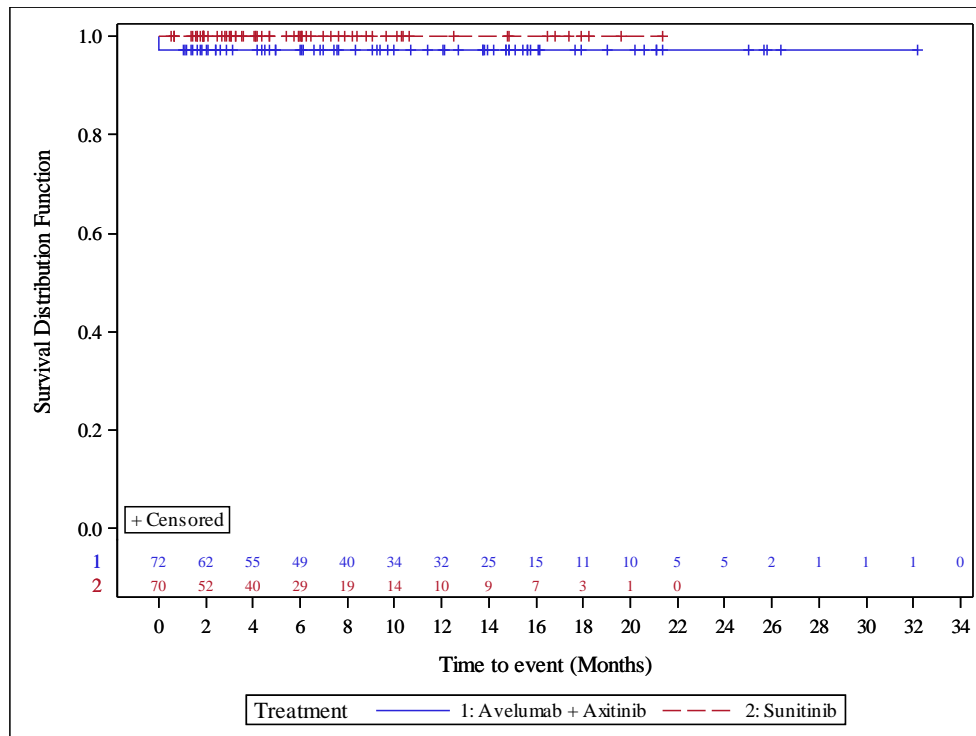


Abbildung 84 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten schwerwiegenden Infusionsbedingten Reaktion in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

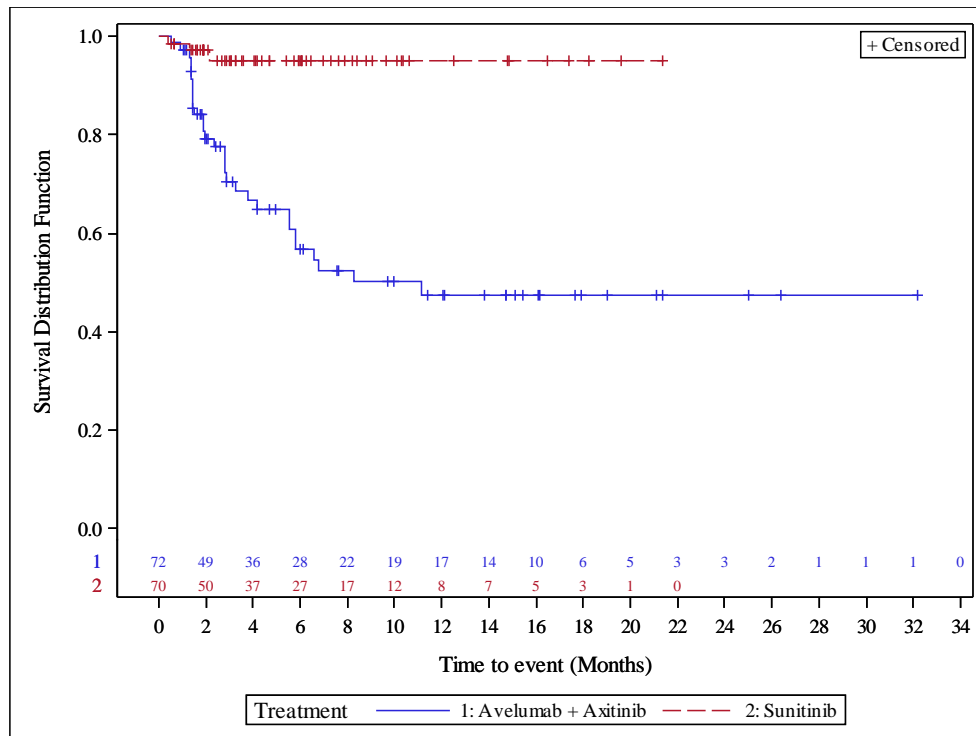


Abbildung 85 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten Immunvermittelten unerwünschten Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

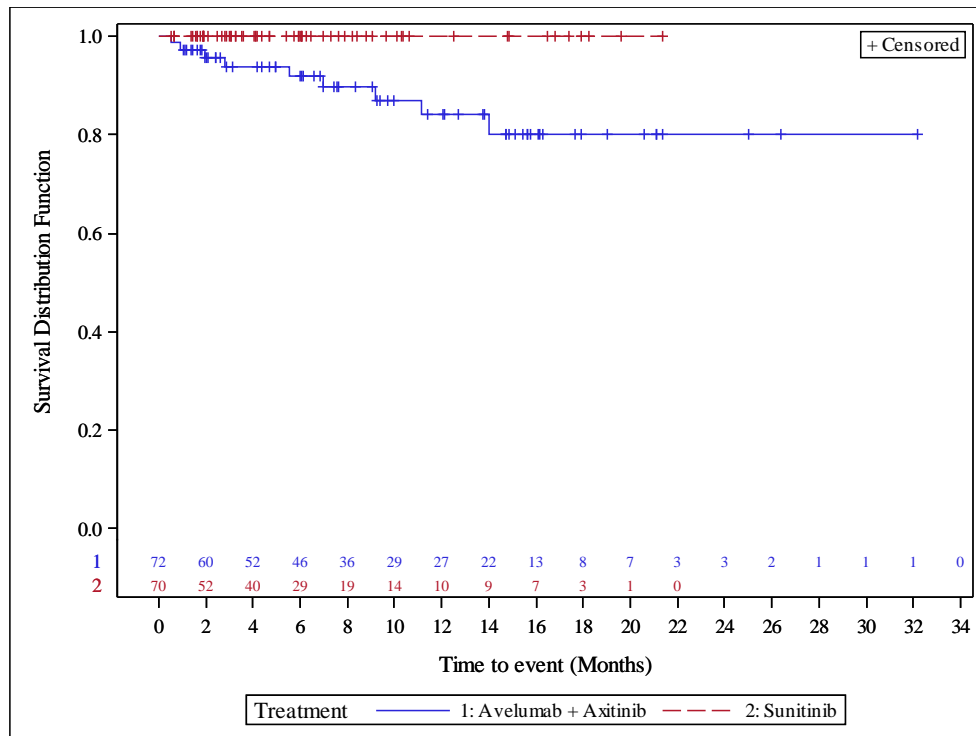


Abbildung 86 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schweren Immunvermittelten unerwünschten Ereignis (NCI-CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101  
 NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.

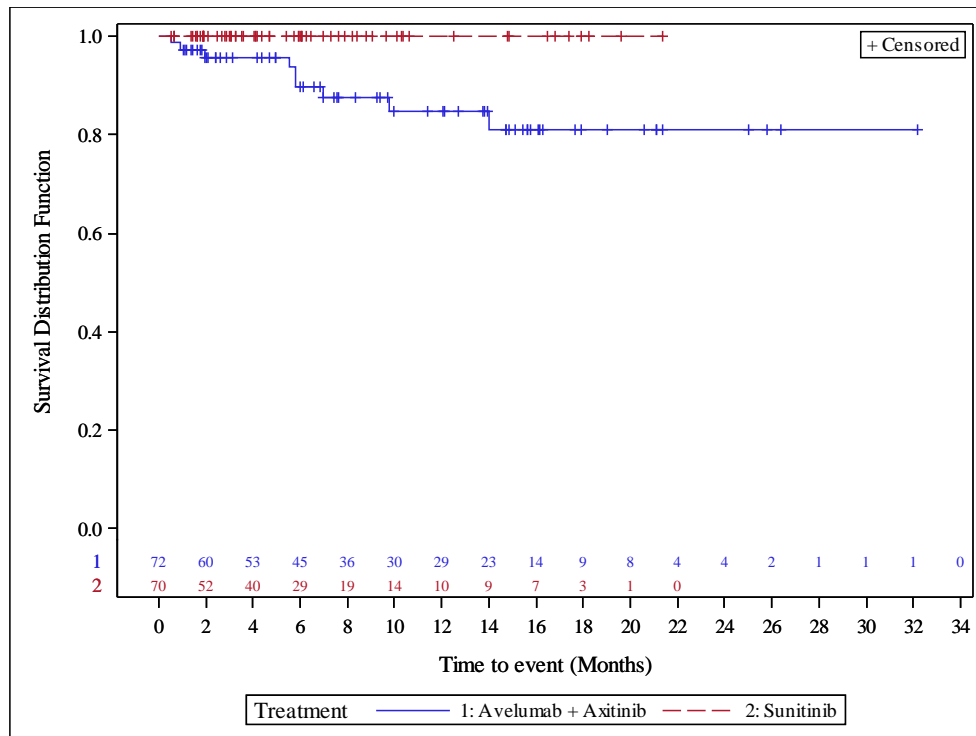


Abbildung 87 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden Immunvermittelten unerwünschten Ereignis in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101



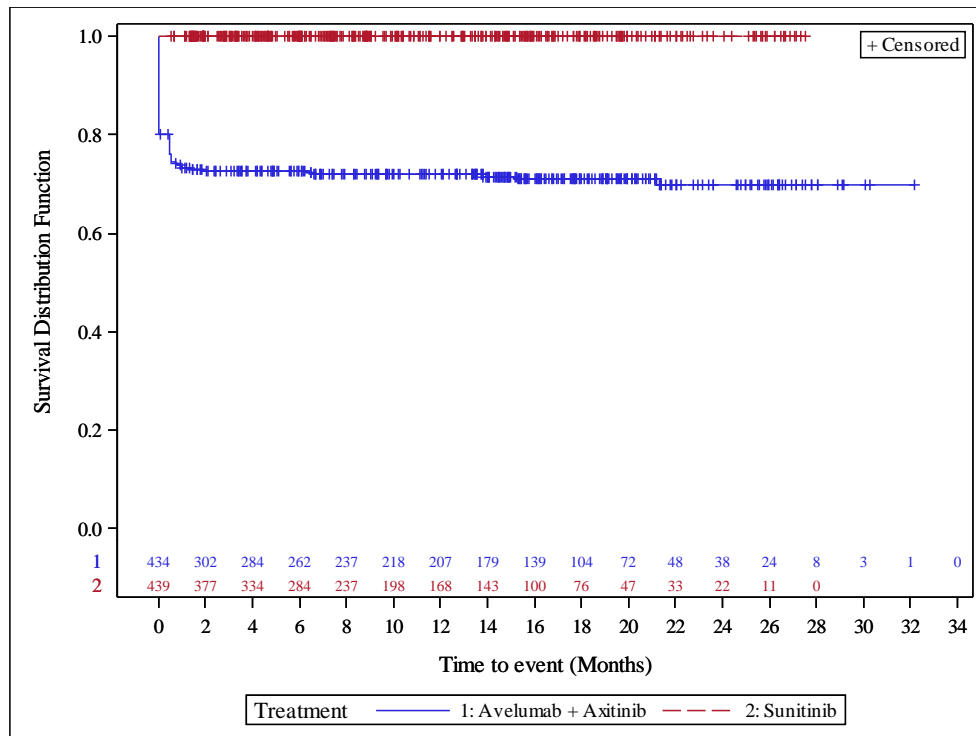


Abbildung 88 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Infusionsbedingten Reaktion in der Gesamtpopulation (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

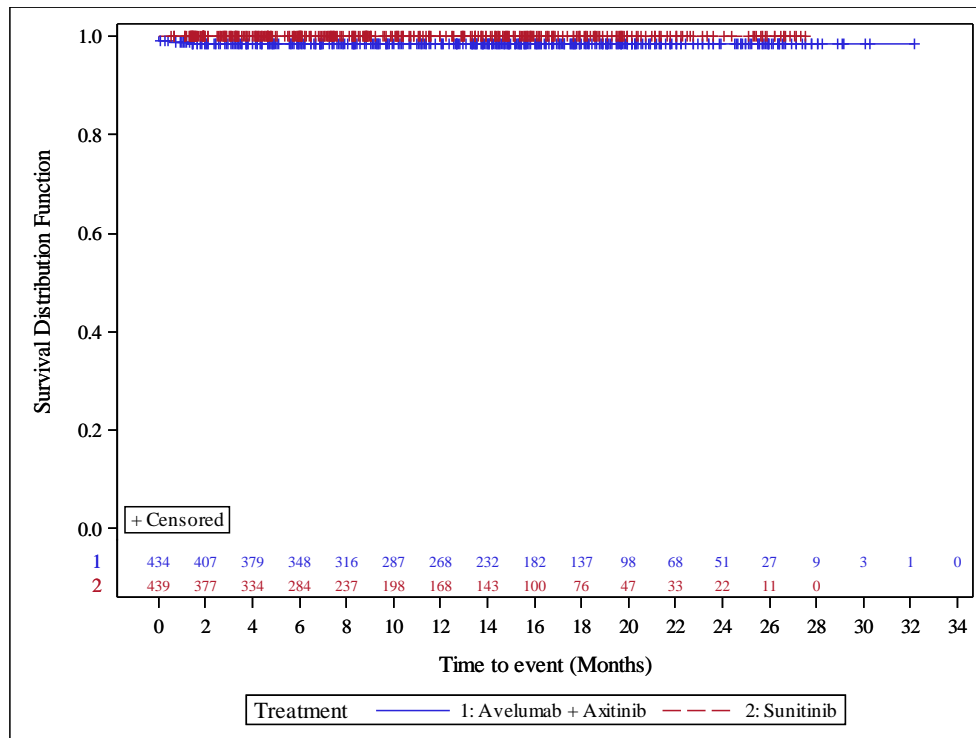


Abbildung 89 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten schweren Infusionsbedingten Reaktion (NCI-CTCAE-Grad  $\geq 3$  in der Gesamtpopulation (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.

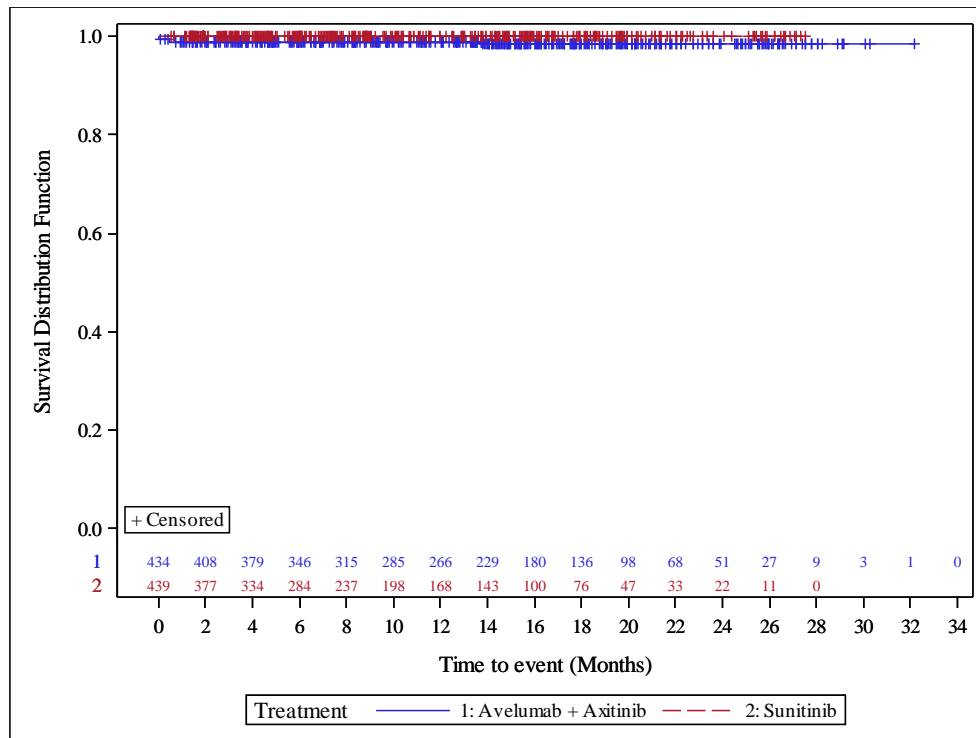


Abbildung 90 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten schwerwiegenden Infusionsbedingten Reaktion in der Gesamtpopulation (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

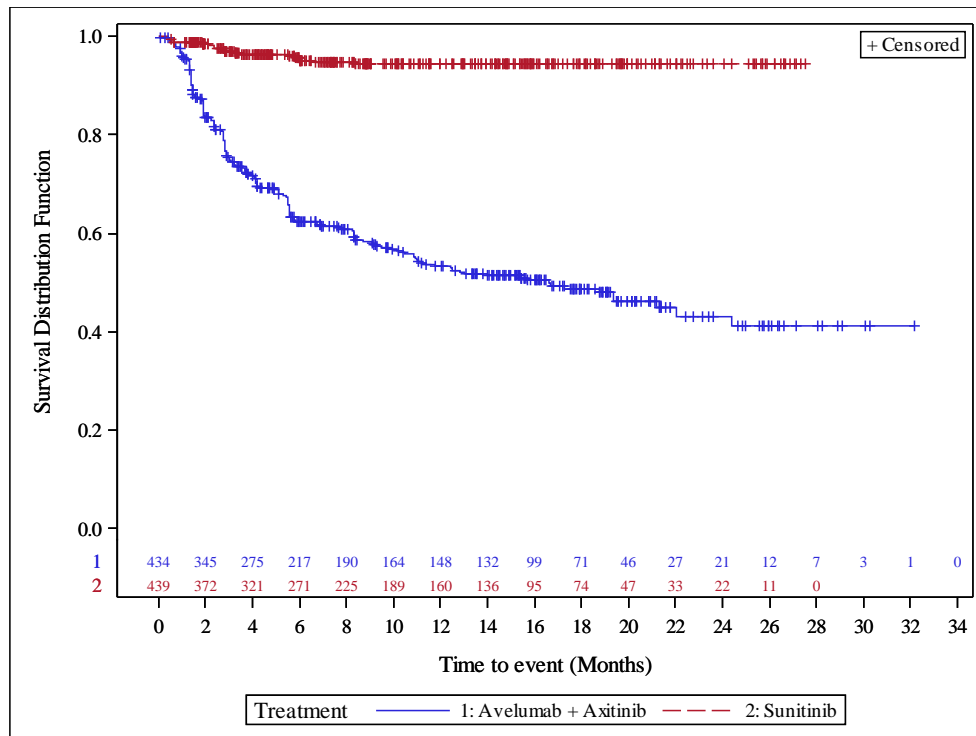


Abbildung 91 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten Immunvermittelten unerwünschten Ereignis in der Gesamtpopulation (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

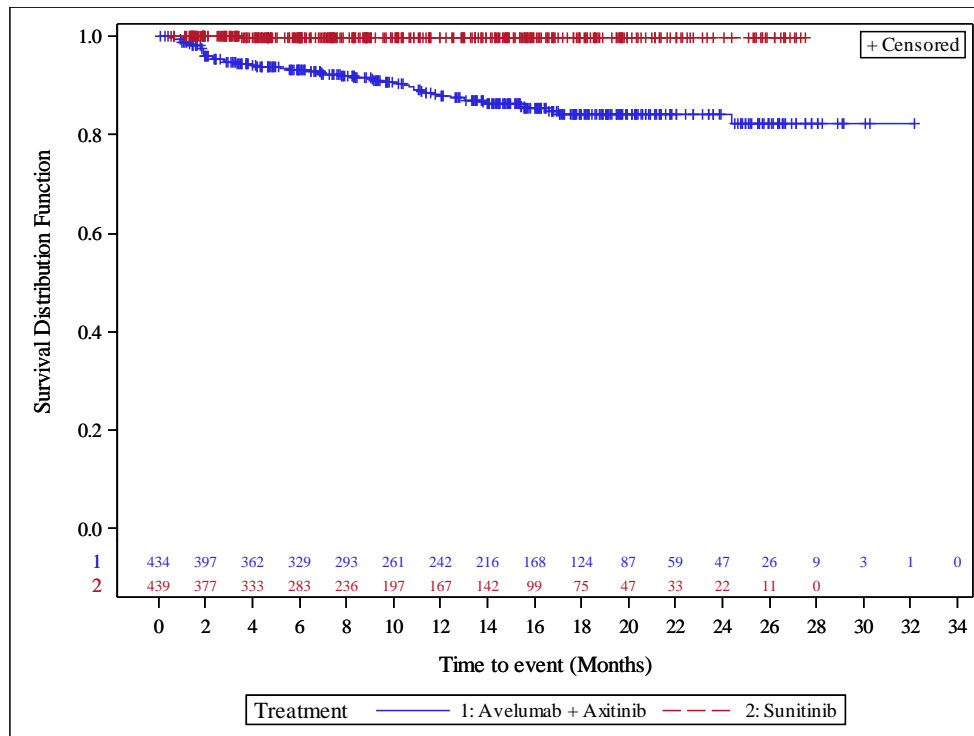


Abbildung 92 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schweren Immunvermittelten unerwünschten Ereignis (NCI-CTCAE-Grad  $\geq 3$  in der Gesamtpopulation (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.

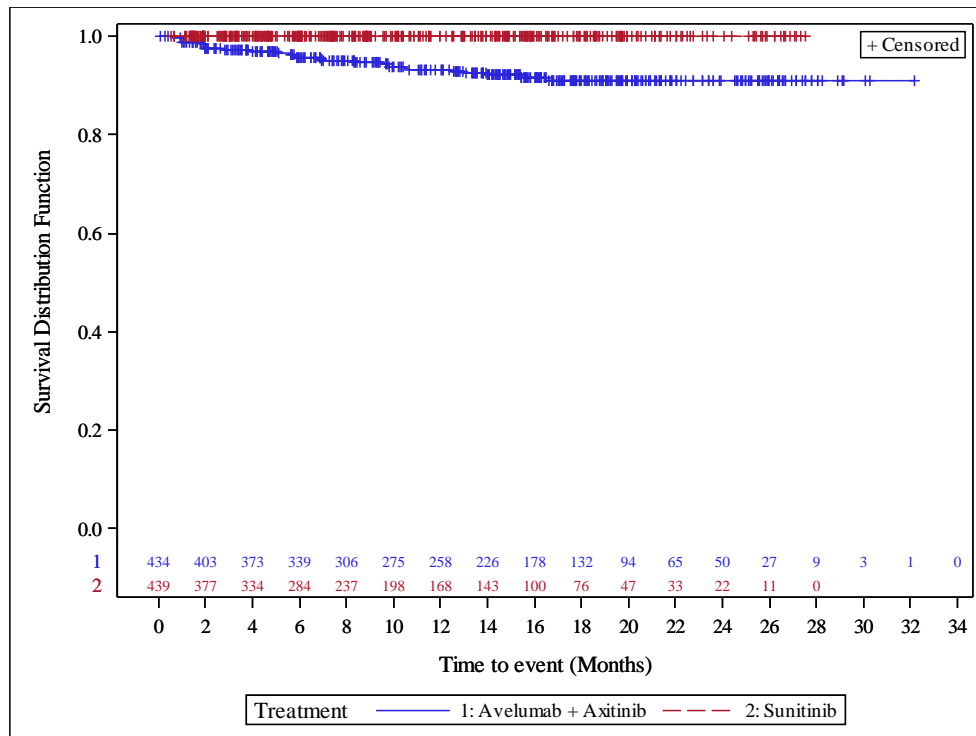


Abbildung 93 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden Immunvermittelten unerwünschten Ereignis in der Gesamtpopulation (Safety Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101

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

### H.14 Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene

Tabelle 4-108 (Anhang): Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige Ereignisse, die bei  $\geq 10\%$  der Patienten in einem Studienarm oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (jeglicher PT)</b> Effektmodifikation durch Abstammung: p-Wert der Interaktion = 0,0270					
Kaukasisch/weiß	238/274 (86,9)	1,4 [1,0; 1,9]	233/276 (84,4)	0,6 [0,5; 0,7]	0,85 [0,71; 1,02]; p=0,0881
Asiatisch	45/52 (86,5)	1,0 [0,6; 2,1]	50/58 (86,2)	0,4 [0,3; 0,7]	0,69 [0,45; 1,04]; p=0,0743
Schwarz/afroamerikanisch	9/9 (100,0)	0,2 [0,1; 0,5]	7/9 (77,8)	0,6 [0,2; NE]	3,63 [1,23; 10,75]; p=0,0146
Sonstige	6/10 (60,0)	2,1 [0,0; NE]	10/13 (76,9)	0,6 [0,0; 10,8]	0,61 [0,21; 1,73]; p=0,3450
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: PT Unwohlsein</b> Effektmodifikation durch ECOG-PS: p-Wert der Interaktion = 0,0303					
0	6/246 (2,4)	NE [NE; NE]	19/250 (7,6)	NE [NE; NE]	0,29 [0,12; 0,74]; p=0,0054
1	5/112 (4,5)	NE [NE; NE]	2/118 (1,7)	NE [NE; NE]	2,02 [0,39; 10,49]; p=0,3952

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jeglicher PT)</b> Effektmodifikation durch ECOG-PS: p-Wert der Interaktion = 0,0318					
0	182/246 (74,0)	2,2 [1,3; 2,8]	132/250 (52,8)	7,7 [4,8; 12,2]	1,83 [1,46; 2,29]; p<0,0001
1	70/112 (62,5)	5,4 [1,9; 10,8]	64/118 (54,2)	7,2 [3,9; 11,0]	1,16 [0,83; 1,64]; p=0,3822
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: PT Dysphonie</b> Effektmodifikation durch Ethnie: p-Wert der Interaktion = 0,0245					
Hispanisch/latino	4/16 (25,0)	NE [3,7; NE]	2/13 (15,4)	NE [5,6; NE]	1,72 [0,32; 9,43]; p=0,5248
Nicht hispanisch/latino	118/314 (37,6)	NE [NE; NE]	11/317 (3,5)	NE [NE; NE]	12,91 [6,95; 23,96]; p<0,0001
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems: PT Geschmacksstörung</b> Effektmodifikation durch Geografische Region: p-Wert der Interaktion = 0,0152					
USA	18/111 (16,2)	NE [NE; NE]	51/113 (45,1)	NE [2,8; NE]	0,26 [0,15; 0,44]; p<0,0001
Kanada/Westeuropa	24/104 (23,1)	NE [NE; NE]	31/99 (31,3)	NE [NE; NE]	0,60 [0,35; 1,03]; p=0,0625
Restliche Länder	11/143 (7,7)	NE [NE; NE]	51/156 (32,7)	NE [19,5; NE]	0,18 [0,09; 0,35]; p<0,0001



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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Gefäßerkrankungen (jeglicher PT)</b> Effektmodifikation durch Geschlecht: p-Wert der Interaktion = 0,0044					
Männlich	157/262 (59,9)	3,7 [2,0; 8,2]	118/285 (41,4)	NE [12,8; NE]	1,59 [1,25; 2,02]; p=0,0001
Weiblich	51/96 (53,1)	2,8 [1,9; NE]	48/83 (57,8)	1,9 [0,5; 18,4]	0,83 [0,56; 1,23]; p=0,3539
<b>SOC Gefäßerkrankungen (jeglicher PT)</b> Effektmodifikation durch Geografische Region (alternative Einteilung): p-Wert der Interaktion = 0,0144					
Nordamerika	92/152 (60,5)	3,7 [2,1; 10,6]	81/142 (57,0)	2,2 [1,0; 12,2]	0,93 [0,69; 1,26]; p=0,6465
Europa	66/122 (54,1)	4,9 [1,4; NE]	44/142 (31,0)	NE [NE; NE]	2,12 [1,45; 3,12]; p<0,0001
Asien	28/43 (65,1)	2,0 [0,4; 18,7]	25/51 (49,0)	12,6 [0,5; NE]	1,39 [0,80; 2,40]; p=0,2382
Restliche Länder	22/41 (53,7)	3,9 [1,4; NE]	16/33 (48,5)	12,8 [1,7; NE]	1,13 [0,59; 2,17]; p=0,7081
<b>SOC Gefäßerkrankungen: PT Hypertonie</b> Effektmodifikation durch Geschlecht: p-Wert der Interaktion = 0,0094					
Männlich	135/262 (51,5)	9,8 [2,4; NE]	103/285 (36,1)	NE [NE; NE]	1,56 [1,21; 2,02]; p=0,0007
Weiblich	45/96 (46,9)	NE [2,3; NE]	43/83 (51,8)	3,1 [0,5; NE]	0,83 [0,54; 1,26]; p=0,3733

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Gefäßerkrankungen: PT Hypertonie</b>					
<b>Effektmodifikation durch Geografische Region (alternative Einteilung): p-Wert der Interaktion = 0,0149</b>					
Nordamerika	82/152 (53,9)	9,8 [2,4; NE]	71/142 (50,0)	8,3 [1,9; NE]	0,99 [0,72; 1,37]; p=0,9570
Europa	55/122 (45,1)	NE [1,6; NE]	36/142 (25,4)	NE [NE; NE]	2,12 [1,39; 3,25]; p=0,0004
Asien	28/43 (65,1)	2,0 [0,4; 18,7]	23/51 (45,1)	NE [0,5; NE]	1,56 [0,89; 2,73]; p=0,1172
Restliche Länder	15/41 (36,6)	NE [1,4; NE]	16/33 (48,5)	12,8 [1,7; NE]	0,72 [0,35; 1,48]; p=0,3725
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jeglicher PT)</b>					
<b>Effektmodifikation durch Alter: p-Wert der Interaktion = 0,0404</b>					
<65 Jahre	32/215 (14,9)	NE [NE; NE]	87/229 (38,0)	14,8 [10,9; NE]	0,27 [0,18; 0,41]; p<0,0001
≥65 Jahre	16/143 (11,2)	NE [NE; NE]	75/139 (54,0)	6,0 [3,0; 17,3]	0,14 [0,08; 0,24]; p<0,0001
<b>SOC Endokrine Erkrankungen (jeglicher PT)</b>					
<b>Effektmodifikation durch Geschlecht: p-Wert der Interaktion = 0,0035</b>					
Männlich	88/262 (33,6)	NE [23,9; NE]	43/285 (15,1)	NE [24,1; NE]	2,18 [1,52; 3,15]; p<0,0001
Weiblich	34/96 (35,4)	NE [15,6; NE]	30/83 (36,1)	15,1 [11,1; NE]	0,88 [0,54; 1,44]; p=0,6096

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

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Endokrine Erkrankungen: PT Hypothyreose</b> Effektmodifikation durch Geschlecht: p-Wert der Interaktion = 0,0273					
Männlich	68/262 (26,0)	NE [NE; NE]	39/285 (13,7)	NE [24,1; NE]	1,77 [1,19; 2,63]; p=0,0040
Weiblich	28/96 (29,2)	NE [22,0; NE]	25/83 (30,1)	NE [11,3; NE]	0,83 [0,48; 1,43]; p=0,4925
<b>SOC Endokrine Erkrankungen: PT Hypothyreose</b> Effektmodifikation durch PD-L1-Status: p-Wert der Interaktion = 0,0470					
Positiv	63/221 (28,5)	NE [NE; NE]	38/248 (15,3)	NE [24,1; NE]	1,76 [1,18; 2,64]; p=0,0054
Negativ	23/108 (21,3)	NE [NE; NE]	23/94 (24,5)	NE [16,5; NE]	0,79 [0,44; 1,42]; p=0,4357
Unbekannt/keine Angabe	10/29 (34,5)	NE [5,5; NE]	3/26 (11,5)	NE [15,1; NE]	2,64 [0,72; 9,62]; p=0,1267
<b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (jeglicher PT)</b> Effektmodifikation durch Geschlecht: p-Wert der Interaktion = 0,0034					
Männlich	79/262 (30,2)	NE [21,6; NE]	35/285 (12,3)	NE [NE; NE]	2,35 [1,57; 3,50]; p<0,0001
Weiblich	22/96 (22,9)	NE [25,1; NE]	20/83 (24,1)	NE [NE; NE]	0,84 [0,46; 1,55]; p=0,5835
Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019 a: Cox-Regressionsmodell/Log-Rank-Test (nicht stratifiziert) ECOG-PS: Eastern Cooperative of Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PD-L1: Programmierter-Zelltod-Ligand 1; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; USA: Vereinigte Staaten von Amerika.					

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

Tabelle 4-109 (Anhang): Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige Ereignisse, die bei  $\geq 10\%$  der Patienten in einem Studienarm oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>SOC Gefäßerkrankungen: PT Hypertonie</b> Effektmodifikation durch ECOG-PS: p-Wert der Interaktion = 0,0252					
0	13/25 (52,0)	10,6 [1,3; NE]	10/28 (35,7)	NE [1,5; NE]	1,30 [0,57; 2,97]; p=0,5377
1	26/47 (55,3)	3,1 [1,0; NE]	6/42 (14,3)	NE [NE; NE]	5,26 [2,15; 12,85]; p<0,0001
<b>SOC Gefäßerkrankungen: PT Hypertonie</b> Effektmodifikation durch Geografische Region: p-Wert der Interaktion = 0,0477					
USA	10/14 (71,4)	1,0 [0,1; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	14,18 [1,80; 111,77]; p=0,0010
Kanada/Westeuropa	8/18 (44,4)	NE [1,0; NE]	11/28 (39,3)	NE [1,8; NE]	1,23 [0,49; 3,07]; p=0,6543
Restliche Länder	21/40 (52,5)	3,7 [1,2; NE]	4/28 (14,3)	NE [NE; NE]	4,06 [1,39; 11,88]; p=0,0057
Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019 a: Cox-Regressionsmodell/Log-Rank-Test (nicht stratifiziert) ECOG-PS: Eastern Cooperative of Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; USA: Vereinigte Staaten von Amerika.					

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

Tabelle 4-110 (Anhang): Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwere Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in einem Studienarm oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil

JAVELIN Renal 101 Günstiges/intermediäres Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Schwere UE – SOC Untersuchungen: PT Alaninaminotransferase erhöht</b> <b>Effektmodifikation durch Geografische Region: p-Wert der Interaktion = 0,0383</b>					
USA	3/111 (2,7)	NE [NE; NE]	5/113 (4,4)	NE [NE; NE]	0,57 [0,14; 2,39]; p=0,4367
Kanada/Westeuropa	5/104 (4,8)	NE [NE; NE]	1/99 (1,0)	NE [NE; NE]	3,71 [0,43; 32,04]; p=0,2021
Restliche Länder	17/143 (11,9)	NE [NE; NE]	3/156 (1,9)	NE [NE; NE]	5,83 [1,71; 19,91]; p=0,0014
<b>Schwere UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (jeglicher PT)</b> <b>Effektmodifikation durch Geografische Region: p-Wert der Interaktion = 0,0206</b>					
USA	20/111 (18,0)	NE [NE; NE]	13/113 (11,5)	NE [NE; NE]	1,26 [0,63; 2,55]; p=0,5119
Kanada/Westeuropa	21/104 (20,2)	NE [NE; NE]	17/99 (17,2)	NE [18,0; NE]	0,89 [0,46; 1,69]; p=0,7123
Restliche Länder	23/143 (16,1)	NE [NE; NE]	5/156 (3,2)	NE [NE; NE]	4,36 [1,66; 11,49]; p=0,0011
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Cox-Regressionsmodell/Log-Rank-Test (nicht stratifiziert)</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse; USA: Vereinigte Staaten von Amerika.</p>					

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

Tabelle 4-111 (Anhang): Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SOC/PT für häufige schwere Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in einem Studienarm oder  $\geq 10$  Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) – Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil

JAVELIN Renal 101 Ungünstiges Risikoprofil (Safety Analysis Set)	Avelumab + Axitinib		Sunitinib		HR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Schwere UE – SOC Gefäßerkrankungen (jeglicher PT)</b>					
<b>Effektmodifikation durch Geografische Region: p-Wert der Interaktion = 0,0392</b>					
USA	6/14 (42,9)	12,5 [1,0; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	5,69 [0,67; 48,16]; p=0,0735
Kanada/Westeuropa	3/18 (16,7)	NE [NE; NE]	7/28 (25,0)	NE [NE; NE]	0,65 [0,17; 2,52]; p=0,5304
Restliche Länder	14/40 (35,0)	NE [9,2; NE]	1/28 (3,6)	NE [NE; NE]	9,45 [1,24; 72,15]; p=0,0082
<p><i>Quelle: Zusatzanalysen der Studie JAVELIN Renal 101; zweiter Datenschnitt: 28.01.2019</i></p> <p>a: Cox-Regressionsmodell/Log-Rank-Test (nicht stratifiziert)</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse; USA: Vereinigte Staaten von Amerika.</p>					

## **Anhang 4-I: Weitere Analysen für den zweiten Datenschnitt der Studie JAVELIN Renal 101 als Ausgabe der statistischen Analysesoftware**

### **Inhalt**

#### **Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil**

[Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse auf SOC/PT-Ebene](#)

[Analysen unter Ausschluss krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse](#)

#### **Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil**

[Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse auf SOC/PT-Ebene](#)

[Analysen unter Ausschluss krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse](#)

#### **Gesamtpopulation der Studie JAVELIN Renal 101**

[Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse auf SOC/PT-Ebene](#)

[Analysen unter Ausschluss krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse](#)

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

Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 28JAN2019)  
 Patients with favourable/intermediate IMDC score  
 Overall Summary of Adverse Events leading to discontinuation of study drugs  
 Safety Analysis Set

Version: Final

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Avelumab + Axitinib (N=358)			Sunitinib (N=368)
	Avelumab n (%)	Axitinib n (%)	Any n (%)	Sunitinib n (%)
Subjects with events	71 ( 19.8)	51 ( 14.2)	86 ( 24.0)	49 ( 13.3)
Investigations	23 ( 6.4)	8 ( 2.2)	28 ( 7.8)	5 ( 1.4)
Alanine aminotransferase increased	15 ( 4.2)	5 ( 1.4)	18 ( 5.0)	1 ( 0.3)
Aspartate aminotransferase increased	10 ( 2.8)	4 ( 1.1)	12 ( 3.4)	0
Blood bilirubin increased	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	2 ( 0.6)	0
Ejection fraction decreased	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	2 ( 0.6)	0
Lipase increased	1 ( 0.3)	0	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)
Transaminases increased	2 ( 0.6)	0	2 ( 0.6)	0
Blood creatine phosphokinase MB increased	1 ( 0.3)	0	1 ( 0.3)	0
Blood creatine phosphokinase increased	0	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Blood creatinine increased	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Electrocardiogram abnormal	0	0	0	1 ( 0.3)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	0	1 ( 0.3)
Glomerular filtration rate decreased	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased	1 ( 0.3)	0	1 ( 0.3)	0
Neutrophil count decreased	0	0	0	1 ( 0.3)
Troponin T increased	1 ( 0.3)	0	1 ( 0.3)	0
General disorders and administration site conditions	11 ( 3.1)	10 ( 2.8)	12 ( 3.4)	5 ( 1.4)
Disease progression	2 ( 0.6)	1 ( 0.3)	2 ( 0.6)	2 ( 0.5)
Death	3 ( 0.8)	3 ( 0.8)	3 ( 0.8)	0
Fatigue	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	2 ( 0.5)
Sudden death	2 ( 0.6)	2 ( 0.6)	2 ( 0.6)	0
Asthenia	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Chills	1 ( 0.3)	0	1 ( 0.3)	0
Mucosal inflammation	0	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Performance status decreased	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Pyrexia	0	0	0	1 ( 0.3)
Nervous system disorders	6 ( 1.7)	5 ( 1.4)	6 ( 1.7)	8 ( 2.2)
Cerebrovascular accident	2 ( 0.6)	2 ( 0.6)	2 ( 0.6)	3 ( 0.8)
Haemorrhagic stroke	0	0	0	2 ( 0.5)
Bulbar palsy	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Cerebellar haemorrhage	0	0	0	1 ( 0.3)
Dysgeusia	0	0	0	1 ( 0.3)
Encephalopathy	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Myasthenia gravis	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Paresis	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Seizure	0	0	0	1 ( 0.3)
Speech disorder	1 ( 0.3)	0	1 ( 0.3)	0

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset dates occurring during the on-treatment period.  
 MedDRA v21.0 coding dictionary applied.



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

Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 28JAN2019)  
 Patients with favourable/intermediate IMDC score  
 Overall Summary of Adverse Events leading to discontinuation of study drugs  
 Safety Analysis Set

Version: Final

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Avelumab + Axitinib (N=358)			Sunitinib (N=368)
	Avelumab n (%)	Axitinib n (%)	Any n (%)	Sunitinib n (%)
Spinal cord compression	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
With nerve paralysis	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 ( 1.1)	6 ( 1.7)	8 ( 2.2)	5 ( 1.4)
Pulmonary embolism	0	2 ( 0.6)	2 ( 0.6)	3 ( 0.8)
Acute respiratory failure	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)
Interstitial lung disease	2 ( 0.6)	0	2 ( 0.6)	0
Dysphonia	0	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Dyspnoea	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Pleural effusion	0	0	0	1 ( 0.3)
Pneumothorax	0	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Gastrointestinal disorders	4 ( 1.1)	3 ( 0.8)	7 ( 2.0)	4 ( 1.1)
Diarrhoea	1 ( 0.3)	0	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)
Pancreatitis	1 ( 0.3)	0	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)
Stomatitis	0	2 ( 0.6)	2 ( 0.6)	0
Abdominal pain	0	0	0	1 ( 0.3)
Autoimmune pancreatitis	1 ( 0.3)	0	1 ( 0.3)	0
Haemorrhoids	0	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Ileus	0	0	0	1 ( 0.3)
Large intestine perforation	0	0	0	1 ( 0.3)
Pancreatitis necrotising	1 ( 0.3)	0	1 ( 0.3)	0
Cardiac disorders	4 ( 1.1)	4 ( 1.1)	5 ( 1.4)	3 ( 0.8)
Acute coronary syndrome	0	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Acute myocardial infarction	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Bradycardia	1 ( 0.3)	0	1 ( 0.3)	0
Cardiac disorder	0	0	0	1 ( 0.3)
Cardiomyopathy	0	0	0	1 ( 0.3)
Cardiopulmonary failure	0	0	0	1 ( 0.3)
Myocarditis	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Pericardial effusion	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Renal and urinary disorders	1 ( 0.3)	3 ( 0.8)	3 ( 0.8)	4 ( 1.1)
Proteinuria	1 ( 0.3)	3 ( 0.8)	3 ( 0.8)	1 ( 0.3)
Acute kidney injury	0	0	0	2 ( 0.5)
Nephropathy toxic	0	0	0	1 ( 0.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	2 ( 0.6)	2 ( 0.6)	5 ( 1.4)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	4 ( 1.1)
Oculomucocutaneous syndrome	0	0	0	1 ( 0.3)
Rash generalised	0	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset dates occurring during the on-treatment period.  
 MedDRA v21.0 coding dictionary applied.

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

Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 28JAN2019)

Version: Final

Patients with favourable/intermediate IMDC score

Overall Summary of Adverse Events leading to discontinuation of study drugs

Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Avelumab + Axitinib (N=358)			Sunitinib (N=368)
	Avelumab n (%)	Axitinib n (%)	Any n (%)	Sunitinib n (%)
Hepatobiliary disorders	4 ( 1.1)	2 ( 0.6)	5 ( 1.4)	1 ( 0.3)
Bile duct obstruction	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Biliary dilatation	0	0	0	1 ( 0.3)
Hepatic function abnormal	1 ( 0.3)	0	1 ( 0.3)	0
Hepatotoxicity	1 ( 0.3)	0	1 ( 0.3)	0
Liver disorder	1 ( 0.3)	0	1 ( 0.3)	0
Portal vein thrombosis	0	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 ( 1.1)	4 ( 1.1)	4 ( 1.1)	2 ( 0.5)
Breast cancer	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Malignant neoplasm progression	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Neoplasm progression	0	0	0	1 ( 0.3)
Prostate cancer	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Squamous cell carcinoma	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Tumour pain	0	0	0	1 ( 0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	2 ( 0.6)	2 ( 0.5)
Arthralgia	0	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Back pain	0	0	0	1 ( 0.3)
Bone pain	0	0	0	1 ( 0.3)
Myalgia	0	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Osteoarthritis	1 ( 0.3)	0	1 ( 0.3)	0
Injury, poisoning and procedural complications	2 ( 0.6)	0	2 ( 0.6)	2 ( 0.5)
Infusion related reaction	2 ( 0.6)	0	2 ( 0.6)	0
Lumbar vertebral fracture	0	0	0	1 ( 0.3)
Soft tissue injury	0	0	0	1 ( 0.3)
Vascular disorders	0	2 ( 0.6)	2 ( 0.6)	2 ( 0.5)
Hypertension	0	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)
Infarction	0	0	0	1 ( 0.3)
Pelvic venous thrombosis	0	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Infections and infestations	3 ( 0.8)	1 ( 0.3)	3 ( 0.8)	0
Actinomycosis	1 ( 0.3)	0	1 ( 0.3)	0
Retroperitoneal abscess	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Sepsis	1 ( 0.3)	0	1 ( 0.3)	0
Endocrine disorders	1 ( 0.3)	0	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)
Hyperthyroidism	1 ( 0.3)	0	1 ( 0.3)	0
Pituitary haemorrhage	0	0	0	1 ( 0.3)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset dates occurring during the on-treatment period.  
MedDRA v21.0 coding dictionary applied.

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

Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 28JAN2019)  
 Patients with favourable/intermediate IMDC score  
 Overall Summary of Adverse Events leading to discontinuation of study drugs  
 Safety Analysis Set

Version: Final

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Avelumab + Axitinib (N=358)			Sunitinib (N=368)
	Avelumab n (%)	Axitinib n (%)	Any n (%)	Sunitinib n (%)
Metabolism and nutrition disorders	2 ( 0.6)	0	2 ( 0.6)	0
Hypertriglyceridaemia	1 ( 0.3)	0	1 ( 0.3)	0
Type 1 diabetes mellitus	1 ( 0.3)	0	1 ( 0.3)	0
Blood and lymphatic system disorders	0	0	0	1 ( 0.3)
Thrombocytopenia	0	0	0	1 ( 0.3)
Eye disorders	0	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Eye haemorrhage	0	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Psychiatric disorders	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0
Mental disorder	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	1 ( 0.3)	0

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset dates occurring during the on-treatment period.  
 MedDRA v21.0 coding dictionary applied.

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

Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 28JAN2019)  
 Patients with favourable/intermediate IMDC score  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event (excluding progression-related Events)  
 Safety Analysis Set

Version: Final

	Avelumab + Axitinib (N=358)	Sunitinib (N=368)
Number of subjects with events, n (%)	357 ( 99.7)	366 ( 99.5)
Number of censored subjects, n (%)	1 ( 0.3)	2 ( 0.5)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [1]		
Q1	0.0 ( NE , NE )	0.1 ( 0.1, 0.1)
Median	0.1 ( 0.1, 0.1)	0.3 ( 0.2, 0.3)
Q3	0.5 ( 0.4, 0.5)	0.5 ( 0.5, 0.5)
Unstratified Analysis		
Odds Ratio	1.951	
95% CI [2]	0.176, 21.609	
P-value [2]	0.5860	
Relative Risk	1.003	
95% CI [2]	0.993, 1.012	
P-value [2]	0.5775	
Risk Difference	0.003	
95% CI [2]	-0.007, 0.012	
P-value [2]	0.5773	
Hazard Ratio [3]	1.107	
95% CI [3]	0.945, 1.298	
P-value [4]	0.2081	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset dates occurring during the on-treatment period. Progression-related events consist of the following MedDRA preferred terms: Cancer pain, Disease progression, Metastases to central nervous system, Renal cancer, Tumour associated fever, Tumour pain, Tumour thrombosis.

[1] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.

[2] Cox proportional hazard model used.

[3] 2-sided Log-rank test is used.

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

Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 28JAN2019)

Version: Final

Patients with favourable/intermediate IMDC score

Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE &gt;=3 (excluding progression-related Events)

Safety Analysis Set

	Avelumab + Axitinib (N=358)	Sunitinib (N=368)
Number of subjects with events, n (%)	273 ( 76.3)	281 ( 76.4)
Number of censored subjects, n (%)	85 ( 23.7)	87 ( 23.6)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [1]		
Q1	0.7 ( 0.5, 1.0)	0.6 ( 0.5, 0.9)
Median	2.8 ( 2.3, 4.2)	2.3 ( 1.8, 3.3)
Q3	13.8 (11.1, 17.7)	9.2 ( 6.9, 12.8)
Unstratified Analysis		
Odds Ratio	0.994	
95% CI [2]	0.706, 1.400	
P-value [2]	0.9743	
Relative Risk	0.999	
95% CI [2]	0.921, 1.083	
P-value [2]	0.9743	
Risk Difference	-0.001	
95% CI [2]	-0.063, 0.061	
P-value [2]	0.9743	
Hazard Ratio [3]	0.849	
95% CI [3]	0.717, 1.005	
P-value [4]	0.0570	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset dates occurring during the on-treatment period.

Progression-related events consist of the following MedDRA preferred terms: Cancer pain, Disease progression, Metastases to central nervous system, Renal cancer, Tumour associated fever, Tumour pain, Tumour thrombosis.

[1] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.

[2] Cox proportional hazard model used.

[3] 2-sided Log-rank test is used.

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

Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 28JAN2019)

Version: Final

Patients with favourable/intermediate IMDC score

Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event (excluding progression-related Events)

Safety Analysis Set

	Avelumab + Axitinib (N=358)	Sunitinib (N=368)
Number of subjects with events, n (%)	136 ( 38.0)	107 ( 29.1)
Number of censored subjects, n (%)	222 ( 62.0)	261 ( 70.9)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [1]		
Q1	7.8 ( 5.3, 10.6)	7.8 ( 5.9, 12.4)
Median	25.0 (19.2, NE )	26.3 (22.8, NE )
Q3	NE ( NE , NE )	NE (26.3, NE )
Unstratified Analysis		
Odds Ratio	1.494	
95% CI [2]	1.096, 2.038	
P-value [2]	0.0111	
Relative Risk	1.307	
95% CI [2]	1.062, 1.608	
P-value [2]	0.0115	
Risk Difference	0.089	
95% CI [2]	0.021, 0.158	
P-value [2]	0.0107	
Hazard Ratio [3]	1.092	
95% CI [3]	0.846, 1.409	
P-value [4]	0.4961	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset dates occurring during the on-treatment period.

Progression-related events consist of the following MedDRA preferred terms: Cancer pain, Disease progression, Metastases to central nervous system, Renal cancer, Tumour associated fever, Tumour pain, Tumour thrombosis.

[1] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.

[2] Cox proportional hazard model used.

[3] 2-sided Log-rank test is used.

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

Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 28JAN2019)  
 Patients with poor IMDC score  
 Overall Summary of Adverse Events leading to discontinuation of study drugs  
 Safety Analysis Set

Version: Final

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Avelumab + Axitinib (N=72)			Sunitinib (N=70)
	Avelumab n (%)	Axitinib n (%)	Any n (%)	Sunitinib n (%)
Subjects with events	26 ( 36.1)	18 ( 25.0)	29 ( 40.3)	13 ( 18.6)
Injury, poisoning and procedural complications	6 ( 8.3)	1 ( 1.4)	6 ( 8.3)	0
Infusion related reaction	6 ( 8.3)	1 ( 1.4)	6 ( 8.3)	0
Gastrointestinal disorders	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	2 ( 2.9)
Vomiting	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)
Abdominal pain	0	0	0	1 ( 1.4)
Diarrhoea	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0
Nausea	0	0	0	1 ( 1.4)
General disorders and administration site conditions	2 ( 2.8)	3 ( 4.2)	3 ( 4.2)	2 ( 2.9)
Disease progression	1 ( 1.4)	2 ( 2.8)	2 ( 2.8)	2 ( 2.9)
Death	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0
Investigations	3 ( 4.2)	2 ( 2.8)	3 ( 4.2)	1 ( 1.4)
Troponin increased	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0
Alanine aminotransferase increased	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0
Aspartate aminotransferase increased	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0
Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened	0	0	0	1 ( 1.4)
Nervous system disorders	3 ( 4.2)	3 ( 4.2)	4 ( 5.6)	1 ( 1.4)
Posterior reversible encephalopathy syndrome	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)
Encephalopathy	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0
Lumbar radiculopathy	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0
Seizure	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0
Cardiac disorders	2 ( 2.8)	2 ( 2.8)	3 ( 4.2)	1 ( 1.4)
Acute myocardial infarction	1 ( 1.4)	2 ( 2.8)	2 ( 2.8)	0
Cardio-respiratory arrest	0	0	0	1 ( 1.4)
Left ventricular dysfunction	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 ( 2.8)	2 ( 2.8)	2 ( 2.8)	2 ( 2.9)
Neoplasm progression	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)
Renal cancer	0	0	0	1 ( 1.4)
Renal cell carcinoma	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0
Hepatobiliary disorders	3 ( 4.2)	0	3 ( 4.2)	0
Hepatic function abnormal	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0
Hepatitis	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0
Immune-mediated hepatitis	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset dates occurring during the on-treatment period.  
 MedDRA v21.0 coding dictionary applied.

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

Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 28JAN2019)

Version: Final

Patients with poor IMDC score

Overall Summary of Adverse Events leading to discontinuation of study drugs

Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Avelumab + Axitinib (N=72)			Sunitinib (N=70)
	Avelumab n (%)	Axitinib n (%)	Any n (%)	Sunitinib n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	2 ( 2.9)
Haemoptysis	0	0	0	1 ( 1.4)
Pulmonary embolism	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0
Respiratory failure	0	0	0	1 ( 1.4)
Vascular disorders	1 ( 1.4)	2 ( 2.8)	3 ( 4.2)	0
Circulatory collapse	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0
Hypertension	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0
Superior vena cava syndrome	0	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0
Renal and urinary disorders	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)
Chronic kidney disease	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0
Renal failure	0	0	0	1 ( 1.4)
Psychiatric disorders	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0
Confusional state	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	0	1 ( 1.4)
Drug eruption	0	0	0	1 ( 1.4)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset dates occurring during the on-treatment period.  
MedDRA v21.0 coding dictionary applied.



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

Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 28JAN2019)  
 Patients with poor IMDC score  
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event (excluding progression-related Events)  
 Safety Analysis Set

Version: Final

	Avelumab + Axitinib (N=72)	Sunitinib (N=70)
Number of subjects with events, n (%)	72 (100.0)	69 ( 98.6)
Number of censored subjects, n (%)	0 ( 0.0)	1 ( 1.4)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [1]		
Q1	0.0 ( NE , NE )	0.1 ( 0.0, 0.2)
Median	0.1 ( 0.0, 0.2)	0.2 ( 0.2, 0.4)
Q3	0.3 ( 0.2, 0.6)	0.5 ( 0.4, 0.8)
Unstratified Analysis		
Odds Ratio	3.129	
95% CI [2]	0.125, 78.128	
P-value [2]	0.4871	
Relative Risk	1.014	
95% CI [2]	0.986, 1.044	
P-value [2]	0.3173	
Risk Difference	0.014	
95% CI [2]	-0.014, 0.042	
P-value [2]	0.3138	
Hazard Ratio [3]	1.109	
95% CI [3]	0.763, 1.612	
P-value [4]	0.5876	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset dates occurring during the on-treatment period. Progression-related events consist of the following MedDRA preferred terms: Cancer pain, Disease progression, Metastases to central nervous system, Renal cancer, Tumour associated fever, Tumour pain, Tumour thrombosis.  
 [1] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.  
 [2] Cox proportional hazard model used.  
 [3] 2-sided Log-rank test is used.

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

Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 28JAN2019)

Version: Final

Patients with poor IMDC score

Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE &gt;=3 (excluding progression-related Events)

Safety Analysis Set

	Avelumab + Axitinib (N=72)	Sunitinib (N=70)
Number of subjects with events, n (%)	59 ( 81.9)	48 ( 68.6)
Number of censored subjects, n (%)	13 ( 18.1)	22 ( 31.4)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [1]		
Q1	0.5 ( 0.1, 1.3)	0.5 ( 0.4, 1.3)
Median	1.9 ( 1.4, 3.1)	2.2 ( 1.4, 4.1)
Q3	6.4 ( 3.3, 12.4)	6.8 ( 4.1, NE )
Unstratified Analysis		
Odds Ratio	2.080	
95% CI [2]	0.949, 4.558	
P-value [2]	0.0672	
Relative Risk	1.195	
95% CI [2]	0.986, 1.448	
P-value [2]	0.0691	
Risk Difference	0.134	
95% CI [2]	-0.007, 0.274	
P-value [2]	0.0620	
Hazard Ratio [3]	1.079	
95% CI [3]	0.733, 1.589	
P-value [4]	0.6994	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset dates occurring during the on-treatment period.

Progression-related events consist of the following MedDRA preferred terms: Cancer pain, Disease progression, Metastases to central nervous system, Renal cancer, Tumour associated fever, Tumour pain, Tumour thrombosis.

[1] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.

[2] Cox proportional hazard model used.

[3] 2-sided Log-rank test is used.

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

Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 28JAN2019)

Version: Final

Patients with poor IMDC score

Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event (excluding progression-related Events)

Safety Analysis Set

	Avelumab + Axitinib (N=72)	Sunitinib (N=70)
Number of subjects with events, n (%)	38 ( 52.8)	31 ( 44.3)
Number of censored subjects, n (%)	34 ( 47.2)	39 ( 55.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [1]		
Q1	1.8 ( 1.0, 2.9)	1.5 ( 1.0, 3.8)
Median	9.8 ( 3.5, NE )	6.5 ( 3.8, NE )
Q3	NE ( NE , NE )	NE ( NE , NE )
Unstratified Analysis		
Odds Ratio	1.406	
95% CI [2]	0.726, 2.722	
P-value [2]	0.3120	
Relative Risk	1.192	
95% CI [2]	0.847, 1.677	
P-value [2]	0.3143	
Risk Difference	0.085	
95% CI [2]	-0.079, 0.249	
P-value [2]	0.3096	
Hazard Ratio [3]	0.935	
95% CI [3]	0.577, 1.515	
P-value [4]	0.7867	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset dates occurring during the on-treatment period.

Progression-related events consist of the following MedDRA preferred terms: Cancer pain, Disease progression, Metastases to central nervous system, Renal cancer, Tumour associated fever, Tumour pain, Tumour thrombosis.

[1] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.

[2] Cox proportional hazard model used.

[3] 2-sided Log-rank test is used.

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

Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 28JAN2019)

Version: Final

Overall study population

Overall Summary of Adverse Events leading to discontinuation of study drugs

Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Avelumab + Axitinib (N=434)			Sunitinib (N=439)
	Avelumab n (%)	Axitinib n (%)	Any n (%)	Sunitinib n (%)
Subjects with events	98 ( 22.6)	70 ( 16.1)	116 ( 26.7)	62 ( 14.1)
Investigations	26 ( 6.0)	10 ( 2.3)	31 ( 7.1)	6 ( 1.4)
Alanine aminotransferase increased	16 ( 3.7)	5 ( 1.2)	19 ( 4.4)	1 ( 0.2)
Aspartate aminotransferase increased	11 ( 2.5)	5 ( 1.2)	13 ( 3.0)	0
Blood bilirubin increased	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	2 ( 0.5)	0
Ejection fraction decreased	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	2 ( 0.5)	0
Lipase increased	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Transaminases increased	2 ( 0.5)	0	2 ( 0.5)	0
Troponin increased	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Blood creatine phosphokinase MB increased	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0
Blood creatine phosphokinase increased	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Blood creatinine increased	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened	0	0	0	1 ( 0.2)
Electrocardiogram abnormal	0	0	0	1 ( 0.2)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	0	1 ( 0.2)
Glomerular filtration rate decreased	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0
Neutrophil count decreased	0	0	0	1 ( 0.2)
Troponin T increased	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0
General disorders and administration site conditions	13 ( 3.0)	14 ( 3.2)	16 ( 3.7)	7 ( 1.6)
Disease progression	3 ( 0.7)	3 ( 0.7)	4 ( 0.9)	4 ( 0.9)
Death	4 ( 0.9)	4 ( 0.9)	4 ( 0.9)	0
Fatigue	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	2 ( 0.5)
Sudden death	2 ( 0.5)	2 ( 0.5)	2 ( 0.5)	0
Asthenia	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Chills	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0
General physical health deterioration	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Mucosal inflammation	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Performance status decreased	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Pyrexia	0	0	0	1 ( 0.2)
Nervous system disorders	9 ( 2.1)	8 ( 1.8)	10 ( 2.3)	9 ( 2.1)
Cerebrovascular accident	2 ( 0.5)	2 ( 0.5)	2 ( 0.5)	3 ( 0.7)
Encephalopathy	2 ( 0.5)	2 ( 0.5)	2 ( 0.5)	0
Haemorrhagic stroke	0	0	0	2 ( 0.5)
Posterior reversible encephalopathy syndrome	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Seizure	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Bulbar palsy	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Cerebellar haemorrhage	0	0	0	1 ( 0.2)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset dates occurring during the on-treatment period. MedDRA v21.0 coding dictionary applied.

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

Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 28JAN2019)

Version: Final

Overall study population

Overall Summary of Adverse Events leading to discontinuation of study drugs

Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Avelumab + Axitinib (N=434)			Sunitinib (N=439)
	Avelumab n (%)	Axitinib n (%)	Any n (%)	Sunitinib n (%)
Dysgeusia	0	0	0	1 ( 0.2)
Lumbar radiculopathy	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Myasthenia gravis	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Paresis	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Speech disorder	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0
Spinal cord compression	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Vith nerve paralysis	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Gastrointestinal disorders	5 ( 1.2)	3 ( 0.7)	8 ( 1.8)	6 ( 1.4)
Diarrhoea	2 ( 0.5)	0	2 ( 0.5)	1 ( 0.2)
Abdominal pain	0	0	0	2 ( 0.5)
Pancreatitis	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Stomatitis	0	2 ( 0.5)	2 ( 0.5)	0
Vomiting	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Autoimmune pancreatitis	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0
Haemorrhoids	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Ileus	0	0	0	1 ( 0.2)
Large intestine perforation	0	0	0	1 ( 0.2)
Nausea	0	0	0	1 ( 0.2)
Pancreatitis necrotising	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 ( 1.4)	7 ( 1.6)	10 ( 2.3)	7 ( 1.6)
Pulmonary embolism	1 ( 0.2)	3 ( 0.7)	3 ( 0.7)	3 ( 0.7)
Acute respiratory failure	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Interstitial lung disease	2 ( 0.5)	0	2 ( 0.5)	0
Dysphonia	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Dyspnoea	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Haemoptysis	0	0	0	1 ( 0.2)
Pleural effusion	0	0	0	1 ( 0.2)
Pneumonitis	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0
Pneumothorax	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Respiratory failure	0	0	0	1 ( 0.2)
Cardiac disorders	6 ( 1.4)	6 ( 1.4)	8 ( 1.8)	4 ( 0.9)
Acute myocardial infarction	2 ( 0.5)	3 ( 0.7)	3 ( 0.7)	0
Acute coronary syndrome	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Bradycardia	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0
Cardiac disorder	0	0	0	1 ( 0.2)
Cardio-respiratory arrest	0	0	0	1 ( 0.2)
Cardiomyopathy	0	0	0	1 ( 0.2)
Cardiopulmonary failure	0	0	0	1 ( 0.2)
Left ventricular dysfunction	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset dates occurring during the on-treatment period. MedDRA v21.0 coding dictionary applied.

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

Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 28JAN2019)

Version: Final

Overall study population  
 Overall Summary of Adverse Events leading to discontinuation of study drugs  
 Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Avelumab + Axitinib (N=434)			Sunitinib (N=439)
	Avelumab n (%)	Axitinib n (%)	Any n (%)	Sunitinib n (%)
Myocarditis	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Pericardial effusion	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Injury, poisoning and procedural complications	8 ( 1.8)	1 ( 0.2)	8 ( 1.8)	2 ( 0.5)
Infusion related reaction	8 ( 1.8)	1 ( 0.2)	8 ( 1.8)	0
Lumbar vertebral fracture	0	0	0	1 ( 0.2)
Soft tissue injury	0	0	0	1 ( 0.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6 ( 1.4)	6 ( 1.4)	6 ( 1.4)	4 ( 0.9)
Neoplasm progression	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	2 ( 0.5)
Breast cancer	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Malignant neoplasm progression	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Prostate cancer	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Renal cancer	0	0	0	1 ( 0.2)
Renal cell carcinoma	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Squamous cell carcinoma	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Tumour pain	0	0	0	1 ( 0.2)
Hepatobiliary disorders	7 ( 1.6)	2 ( 0.5)	8 ( 1.8)	1 ( 0.2)
Hepatic function abnormal	2 ( 0.5)	0	2 ( 0.5)	0
Bile duct obstruction	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Biliary dilatation	0	0	0	1 ( 0.2)
Hepatitis	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0
Hepatotoxicity	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0
Immune-mediated hepatitis	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0
Liver disorder	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0
Portal vein thrombosis	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Renal and urinary disorders	2 ( 0.5)	4 ( 0.9)	4 ( 0.9)	5 ( 1.1)
Proteinuria	1 ( 0.2)	3 ( 0.7)	3 ( 0.7)	1 ( 0.2)
Acute kidney injury	0	0	0	2 ( 0.5)
Chronic kidney disease	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Nephropathy toxic	0	0	0	1 ( 0.2)
Renal failure	0	0	0	1 ( 0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	2 ( 0.5)	2 ( 0.5)	6 ( 1.4)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	4 ( 0.9)
Drug eruption	0	0	0	1 ( 0.2)
Oculomucocutaneous syndrome	0	0	0	1 ( 0.2)
Rash generalised	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Vascular disorders	1 ( 0.2)	4 ( 0.9)	5 ( 1.2)	2 ( 0.5)

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset dates occurring during the on-treatment period.  
 MedDRA v21.0 coding dictionary applied.

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

Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 28JAN2019)

Version: Final

Overall study population

Overall Summary of Adverse Events leading to discontinuation of study drugs

Safety Analysis Set

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Avelumab + Axitinib (N=434)			Sunitinib (N=439)
	Avelumab n (%)	Axitinib n (%)	Any n (%)	Sunitinib n (%)
Hypertension	0	2 ( 0.5)	2 ( 0.5)	1 ( 0.2)
Circulatory collapse	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0
Infarction	0	0	0	1 ( 0.2)
Pelvic venous thrombosis	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Superior vena cava syndrome	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	2 ( 0.5)	2 ( 0.5)
Arthralgia	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Back pain	0	0	0	1 ( 0.2)
Bone pain	0	0	0	1 ( 0.2)
Myalgia	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Osteoarthritis	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0
Infections and infestations	3 ( 0.7)	1 ( 0.2)	3 ( 0.7)	0
Actinomycosis	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0
Retroperitoneal abscess	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Sepsis	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0
Endocrine disorders	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)
Hyperthyroidism	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0
Pituitary haemorrhage	0	0	0	1 ( 0.2)
Metabolism and nutrition disorders	2 ( 0.5)	0	2 ( 0.5)	0
Hypertriglyceridaemia	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0
Type 1 diabetes mellitus	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.2)	0
Psychiatric disorders	2 ( 0.5)	2 ( 0.5)	2 ( 0.5)	0
Confusional state	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Mental disorder	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Blood and lymphatic system disorders	0	0	0	1 ( 0.2)
Thrombocytopenia	0	0	0	1 ( 0.2)
Eye disorders	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0
Eye haemorrhage	0	1 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset dates occurring during the on-treatment period. MedDRA v21.0 coding dictionary applied.

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

Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 28JAN2019)

Version: Final

Overall study population

Summary of Incidence and Time to First Adverse Event (excluding progression-related Events)

Safety Analysis Set

	Avelumab + Axitinib (N=434)	Sunitinib (N=439)
Number of subjects with events, n (%)	433 ( 99.8)	436 ( 99.3)
Number of censored subjects, n (%)	1 ( 0.2)	3 ( 0.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [1]		
Q1	0.0 ( NE , NE )	0.1 ( 0.1, 0.1)
Median	0.1 ( 0.1, 0.1)	0.3 ( 0.2, 0.3)
Q3	0.5 ( 0.4, 0.5)	0.5 ( 0.5, 0.5)
Unstratified Analysis		
Odds Ratio	2.979	
95% CI [2]	0.309, 28.754	
P-value [2]	0.3453	
Relative Risk	1.005	
95% CI [2]	0.996, 1.014	
P-value [2]	0.3207	
Risk Difference	0.005	
95% CI [2]	-0.004, 0.013	
P-value [2]	0.3201	
Hazard Ratio [3]	1.118	
95% CI [3]	0.967, 1.293	
P-value [4]	0.1320	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset dates occurring during the on-treatment period.

Progression-related events consist of the following MedDRA preferred terms: Cancer pain, Disease progression, Metastases to central nervous system, Renal cancer, Tumour associated fever, Tumour pain, Tumour thrombosis.

[1] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.

[2] Cox proportional hazard model used.

[3] 2-sided Log-rank test is used.



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

Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 28JAN2019)

Version: Final

Overall study population

Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of CTCAE >=3 (excluding progression-related Events)

Safety Analysis Set

	Avelumab + Axitinib (N=434)	Sunitinib (N=439)
Number of subjects with events, n (%)	336 ( 77.4)	329 ( 74.9)
Number of censored subjects, n (%)	98 ( 22.6)	110 ( 25.1)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [1]		
Q1	0.7 ( 0.5, 1.0)	0.6 ( 0.5, 0.9)
Median	2.8 ( 2.1, 3.4)	2.3 ( 1.9, 2.9)
Q3	12.0 ( 9.7, 15.3)	8.9 ( 6.9, 12.2)
Unstratified Analysis		
Odds Ratio	1.146	
95% CI [2]	0.839, 1.566	
P-value [2]	0.3907	
Relative Risk	1.033	
95% CI [2]	0.959, 1.113	
P-value [2]	0.3906	
Risk Difference	0.025	
95% CI [2]	-0.032, 0.081	
P-value [2]	0.3902	
Hazard Ratio [3]	0.891	
95% CI [3]	0.764, 1.039	
P-value [4]	0.1425	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset dates occurring during the on-treatment period.

Progression-related events consist of the following MedDRA preferred terms: Cancer pain, Disease progression, Metastases to central nervous system, Renal cancer, Tumour associated fever, Tumour pain, Tumour thrombosis.

[1] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.

[2] Cox proportional hazard model used.

[3] 2-sided Log-rank test is used.

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

Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 28JAN2019)

Version: Final

Overall study population

Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event (excluding progression-related Events)

Safety Analysis Set

	Avelumab + Axitinib (N=434)	Sunitinib (N=439)
Number of subjects with events, n (%)	176 ( 40.6)	138 ( 31.4)
Number of censored subjects, n (%)	258 ( 59.4)	301 ( 68.6)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI) [1]		
Q1	5.8 ( 3.4, 7.9)	6.3 ( 4.5, 8.3)
Median	24.0 (18.7, NE )	26.3 (22.8, NE )
Q3	NE ( NE , NE )	NE (26.3, NE )
Unstratified Analysis		
Odds Ratio	1.488	
95% CI [2]	1.127, 1.965	
P-value [2]	0.0051	
Relative Risk	1.290	
95% CI [2]	1.079, 1.543	
P-value [2]	0.0053	
Risk Difference	0.091	
95% CI [2]	0.028, 0.155	
P-value [2]	0.0048	
Hazard Ratio [3]	1.078	
95% CI [3]	0.861, 1.349	
P-value [4]	0.5107	

Analysis based on Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset dates occurring during the on-treatment period.

Progression-related events consist of the following MedDRA preferred terms: Cancer pain, Disease progression, Metastases to central nervous system, Renal cancer, Tumour associated fever, Tumour pain, Tumour thrombosis.

[1] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.

[2] Cox proportional hazard model used.

[3] 2-sided Log-rank test is used.